

EP04/12604



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



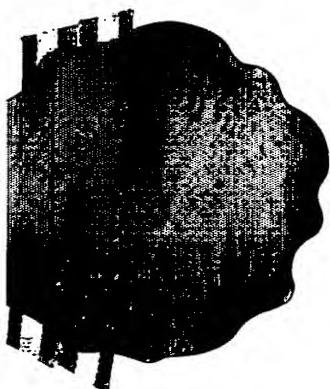
REC'D 14 JAN 2005

WIPO PCT

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200302613, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 10 de Noviembre de 2003.

Madrid, 16 de Noviembre de 2004



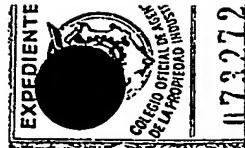
El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

C.G.  
CARLOS GARCIA NEGRETE

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# INSTANCIA DE SOLICITUD

## NÚMERO DE SOLICITUD

P 200302613

### I) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCIÓN

MODELO DE UTILIDAD

### 2) TIPO DE SOLICITUD:

- ADICIÓN A LA PATENTE
- SOLICITUD PROVISIONAL
- CAMBIO DE MODALIDAD
- TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
- PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD  
N.º SOLICITUD  
FECHA SOLICITUD

### FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

US 10/11

### FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

### (4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

MADRID

### CÓDIGO

1218

### 5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

Almirall Prodesfarma, S.A.

### NOMBRE

NACIONALIDAD  
ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS  
ES

DNI/CIF  
A58869389

CNAE  
Pyme

### 6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151

LOCALIDAD Barcelona

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

\_\_\_\_\_

FAX

\_\_\_\_\_

CORREO ELECTRÓNICO

\_\_\_\_\_

CÓDIGO POSTAL

08022

CÓDIGO PAÍS

ES

CÓDIGO PAÍS

ES

### 7) INVENTORES:

#### APELLIDOS

#### NOMBRE

#### NACIONALIDAD

#### CÓDIGO

- 1- DAL PIAZ
- 2- AGUILAR IZQUIERDO
- 3- BUIL ALBERO
- 4- GARRIDO RUBIO

VITTORIO  
NURIA  
MARIA ANTONIA  
YOLANDA

ITALIANA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA

IT  
ES  
ES  
ES

### 8)

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

### (9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

INVENC. LABORAL

CONTRATO

SUCESIÓN

### 9) TÍTULO DE LA INVENCION:

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

### 1) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

SI  NO

### 2) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

### 3) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

### 4) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES

### 5) AGENTE/REPRESENTANTE:NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO)(RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ALFONSO DIEZ DE RIVERA ELZABURU (578(9)) Colegiado número 397

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

### 6) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 105

DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

N.º DE REIVINDICACIONES: 18

JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:

PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

RESUMEN

CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

DOCUMENTO DE PRIORIDAD

OTROS:

### FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ALFONSO DIEZ DE RIVERA ELZABURU  
DOR. P.R. Madrid

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

### FIRMA DEL FUNCIONARIO

### TIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión;  
para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el  
SIPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

### NÚMERO DE SOLICITUD

D 200302613

### FECHA DE PRESENTACIÓN

10 Noviembre 2003

PATENTE DE INVENCIÓN

MODELO DE UTILIDAD

| (5) SOLICITANTES: | APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL | NOMBRE | NACIONALIDAD | CÓDIGO PAÍS | DNI/CIF | CNAE | PYME |
|-------------------|---------------------------------|--------|--------------|-------------|---------|------|------|
|                   |                                 |        |              |             |         |      |      |

| 7) INVENTORES:  | APELLIDOS | NOMBRE                                       | NACIONALIDAD                                 |
|---|-----------|--|--|
| 5- GIOVANNONI<br>6- GRACIA FERRER<br>7- LUMERAS AMADOR<br>8- VERGELLI |           | MARIA PAOLA<br>JORDI<br>WENCESLAO<br>CLAUDIA | ITALIANA<br>ESPAÑOLA<br>ESPAÑOLA<br>ITALIANA |

| (12) EXPOSICIONES OFICIALES: | LUGAR | FECHA |
|------------------------------|-------|-------|
|                              |       |       |

| 13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:<br>PAÍS DE ORIGEN | CÓDIGO PAÍS | NÚMERO | FECHA |
|---|-------------|--------|-------|
|   |             |        |       |

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200302613

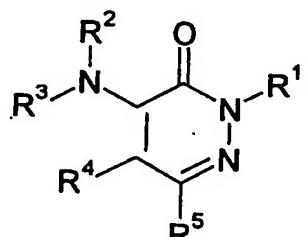
FECHA DE PRESENTACIÓN

10 Noviembre 2003

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona de la fórmula



(I)

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados especificados en la parte descriptiva. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y por tanto son útiles para tratar enfermedades que pueden mejorar mediante la inhibición de dicha PDE4.

GRÁFICO



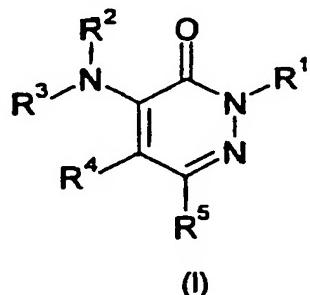
(12)

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

|  |   |           |   |
|--|---|-----------|---|
| DATOS DE PRIORIDAD   |   |           | (21) NÚMERO DE SOLICITUD:<br>P200302613         |
| (31) NÚMERO  | (32) FECHA                              | (33) PAÍS | (22) FECHA DE PRESENTACIÓN<br>10 Noviembre 2003 |
| (71) SOLICITANTE (S)<br>Almirall Prodesfarma, S.A.   |   |           | (62) PATENTE DE LA QUE ES<br>DIVISIONARIA.....  |
| DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151<br>Barcelona 08022, España  |   |           | NACIONALIDAD española                           |
| (72) INVENTOR (ES) 1) VITTORIO DAL PIAZ, 2) NURIA AGUILAR IZQUIERDO, 3) MARIA ANTONIA BULL<br>ALBERO, 4) YOLANDA GARRIDO RUBIO, 5) MARIA PAOLA GIOVANNONI, 6) JORDI GRACIA (X) |   |           |   |
| (51) Int. Cl.  | GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN) |           |   |
| (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN<br>"NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA"   |   |           |   |

(57) RESUMEN

Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona de la fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados especificados en la parte descriptiva. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y por tanto son útiles para tratar enfermedades que pueden mejorar mediante la inhibición de dicha PDE4.

(X) FERRER, 7) WENCESLAO LUMERAS AMADOR y 8) CLAUDIA VERGELLI

## NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona útiles terapéuticamente, a sus procedimientos de preparación y a 5 composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de afecciones, enfermedades y trastornos patológicos que se sabe que pueden mejorar mediante la inhibición de PDE4.

10

Las fosfodiesterasas (PDE) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Hasta la fecha, se han identificado once familias de PDE diferentes (PDE1 a 15 PDE11) que se diferencian por la preferencia hacia un sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad a activadores e inhibidores endógenos y los genes que las codifican.

La familia de isoenzimas PDE4 presenta una afinidad elevada hacia AMP 20 cíclico pero tiene una pequeña afinidad hacia GMP cíclico. El aumento de los niveles de AMP provocado por la inhibición de PDE4 está relacionado con la supresión de la activación celular en un amplio rango de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Además, la inhibición de PDE4 disminuye la liberación de la citoquina Factor de 25 Necrosis Tumoral  $\alpha$ (TNF $\alpha$ ). Las características biológicas de PDE4 están descritas en diversas revisiones recientes, por ejemplo, M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, 69, 249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.* **2000** 47, 127-162; o M. Conti y S. L. Jin, *Prog. Nucleic Ácido Res. Mol. Biol.* **1999**, 63, 1-38.

30

A la vista de estos efectos fisiológicos, se han descrito, recientemente, los Inhibidores de PDE4 con diversas estructuras químicas para el tratamiento o

prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y otras afecciones, enfermedades y trastornos patológicos que se sabe que pueden mejorar mediante la inhibición de PDE4. Véase, por ejemplo, los documentos US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 5 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke y J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1301-1325.

10 Hay unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir selectivamente la fosfodiesterasa 4 en desarrollo activo. Ejemplos de estos compuestos son cipanfilina, arofilina, cilomilast, roflumilast, mesopram y pumafentrina.

15 Hemos descubierto ahora que una nueva serie de derivados de piridazin-3(2H)-ona son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 y son útiles, por lo tanto, en el tratamiento o prevención de estas afecciones, enfermedades y trastornos patológicos, en particular asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también junto con otros fármacos que se sabe que son eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se pueden usar junto con esteroides o agentes inmunosupresores, como por ejemplo ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores 25 del receptor de células T. En este caso, la administración de los compuestos permite reducir la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios no deseados relacionados con esteroides y con inmunosupresores.

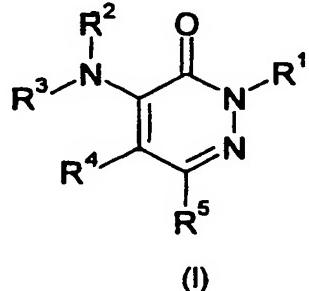
30 Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores) los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por diversos agentes etiológicos, como por ejemplo

fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatórios esteroideos o no esteroideos), el estrés, amoniaco, etanol y ácidos concentrados. Se pueden usar en solitario o combinados con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras 5 inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pilori, esofagitis y enfermedad de reflujo gastro-esofágico.

También se pueden usar en el tratamiento de situaciones patológicas en las que el daño celular o tisular se produce mediante condiciones como anoxia o 10 la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de dichos efectos beneficiosos son la protección del tejido cardiaco después de la oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar disoluciones en las que se pretende almacenar órganos o fluidos de transplante como por ejemplo sangre o 15 esperma. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.

Según esto, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)

20



25

en la que

$\text{R}^1$  representa:

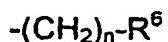
30

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado entre acilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está sustituido

5

opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoi;

- un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido-opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
  - un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
  - un grupo de fórmula



en la que  $n$  es un entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa:

- 25                     • un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;  
                   • un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

30                     • un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o

más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

$R^2$  representa:

- 5     • un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado entre acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoi o dialquilcarbamoi;
- 10    • un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoi;
- 15    • un grupo arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 20    • un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 25    • un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- un grupo de fórmula

30

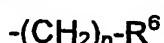
$-(CH_2)_n-R^6$

en la que n es un entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa:

- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
  - un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
  - un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometil;
- 15 R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:
- átomos de halógeno;
  - grupos alquilo y alquieno, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamooilo;
  - grupos fenilo, hidroxi, hidroxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxcarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, ariloxi, alquiltio, ariltito, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 30 R<sup>4</sup> representa:
- un átomo de hidrógeno;

- un grupo hidroxi, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o ciano;
  - un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoximino, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamoiilo;
  - un grupo de fórmula

10



en la que  $n$  es un entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa:

- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
  - un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
  - un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

25

$R^5$  representa un grupo  $-COOR'$  o un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

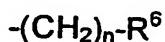
- 30 • átomos de halógeno  
• grupos alquilo y alquenilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo.

amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo; y

- grupos fenilo, hidroxi, alquilenodioxi, alcoxi, cicloalquioxo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

en la que R<sup>7</sup> representa un alquilo que está sustituido opcionalmente por uno o

- más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo o un grupo de fórmula:



- en la que n y R<sup>6</sup> son tal y como se han definido anteriormente; y

con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es H, y ambos R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son fenilo, entonces R<sup>4</sup> no es un grupo 1-hidroxietilo;

- y las sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables de los mismos

En *J. Pharm. Sci.* 1991, 80, 341-348 y *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1894-1900 se han descrito ciertos derivados de piridazin-3(2H)-ona de estructura similar, que no se incluyen en el alcance de la presente invención.

25

- Otros objetivos de la presente invención son proporcionar procedimientos de la Preparación de dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se pueden mejorar inhibiendo PDE4; y procedimientos de tratamiento de enfermedades que se pueden mejorar inhibiendo PDE4, dichos procedimientos comprenden administrar los compuestos de la invención a un sujeto que necesite

el tratamiento.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilo engloba radicales lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 5 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son radicales "alquilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e *iso*-hexilo.

15

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquenilo engloba radicales mono o poliinsaturados, lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente los radicales alquenilo son 20 radicales "alquenilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular es preferible que los radicales alquenilo sean mono o diinsaturados.

25 Los ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquinilo engloba radicales mono o poliinsaturados, lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, de 1 30 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular, es preferible que los

radicales alquinilo sean mono o diinsaturados.

Los ejemplos incluyen 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo 2-butinilo y 3-butinilo.

5

Cuando se menciona que los radicales alquilo, alquenilo o alquinilo pueden estar sustituidos opcionalmente, esto significa que incluyen radicales alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados según se han definido anteriormente, que pueden estar insustituidos o sustituidos en cualquier posición 10 por uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes. Cuando hay presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Un grupo alquenilo sustituido opcionalmente como este está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o 15 diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes del grupo alquenilo están insustituidos ellos mismos.

20 Un grupo alquinilo sustituido opcionalmente como este está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes del grupo 25 alquinilo están insustituidos ellos mismos.

Un grupo alquilo sustituido opcionalmente como este está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de 30 halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes del grupo alquilo están insustituidos ellos mismos. Los grupos alquilo sustituidos

opcionalmente preferidos están insustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de flúor.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquieno engloba restos alquilo divalentes que tienen, típicamente, de 1 a 6, por ejemplo de 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquieno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Un grupo alquieno sustituido opcionalmente como este está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando hay presente un radical alquieno como sustituyente de otro radical, debe considerarse como un solo sustituyente, en lugar de un radical formado por dos sustituyentes.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alcoxi (o alquilogoxi) engloba radicales que contienen oxi lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, teniendo cada uno partes alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son los radicales "alcoxi inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

25

Un grupo alcoxi está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo alcoxi están insustituidos ellos mismos.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi,

*n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquiltio

- 5 engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4. átomos de carbono.

10

Un grupo alquiltio está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

- 15 Típicamente, los sustituyentes de un grupo alquiltio

Los radicales alquiltio sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio, *t*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio.

20

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término monoalquilamino engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical divalente-NH-. Los radicales monoalquilamino más preferidos son radicales "monoalquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

- 25
- 30 Un grupo monoalquilamino contiene, típicamente, un grupo alquilo que está insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo

monoalquilamino están insustituidos ellos mismos.

Los radicales monoalquilamino sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *i*-propilamino, *n*-butilamino, sec-5 butilamino, *t*-butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término dialquilamino engloba radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente 10 con dos radicales alquilo lineales o ramificados sustituidos opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono unidos al mismo. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

15

Un grupo dialquilamino contienen, típicamente, dos grupos alquilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, 20 grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo dialquilamino están insustituidos ellos mismos.

Los radicales dialquilamino sustituidos opcionalmente preferidos incluyen 25 dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(*n*-propil)amino, *n*-propil(metil)amino, *n*-propil(etil)amino, di(*i*-propil)amino, *i*-propil(metil)amino, *i*-propil(etil)amino, di(*n*-butil)amino, *n*-butil(metil)amino, *n*-butil(etil)amino, *n*-butil(*i*-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(*n*-propil)amino, sec-butil(*i*-propil)amino, di(*t*-butil)amino, *t*-butil(metil)amino, *t*-butil(etil)amino, *t*-butil(n-propil)amino, *t*-butil(*i*-propil)amino, trifluorometil(metil)amino, 30 trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(*n*-propil)amino, trifluorometil(*i*-propil)amino, trifluorometil(*n*-butil)amino, trifluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(metil)amino,

- difluorometil(ethyl)amino, difluorometil(*n*-propyl)amino, difluorometil(*i*-propyl)amino, difluorometil(*n*-butyl)amino, difluorometil(sec-butyl)amino, difluorometil(*t*-butyl)amino, difluorometil(trifluorometyl)amino, hidroxiatil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(*n*-propyl)amino, hidroximetil(*i*-propyl)amino, *n*-butyl(hidroximetil)amino, sec-butyl(hidroximetil)amino, *t*-butyl(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino, hidroxietil(*n*-propyl)amino, hidroxietil(*i*-propyl)amino, *n*-butyl(hidroxietil)amino, sec-butyl(hidroxietil)amino, *t*-butyl(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxietil)amino, hidroxietil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(*n*-propyl)amino, hidroxipropil(*i*-propyl)amino, *n*-butyl(hidroxipropil)amino, sec-butyl(hidroxipropil)amino, *t*-butyl(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(trifluorometil)amino.
- 15       Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término hidroxialquilo engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar cualquiera de los sustituidos con uno o más radicales hidroxi.
- 20       Ejemplos de dichos radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo y hidroxihexilo.
- 25       Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alcoxicarbonilo engloba radicales lineales o ramificados sustituidos opcionalmente, teniendo cada uno partes alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y unidos a un radical oxicarbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos son radicales "alcoxicarbonilo inferior", en los que el resto alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.
- 30       Un grupo alcoxicarbonilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos

de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo aloxicarbonilo están insustituidos ellos mismos.

5 Los radicales aloxicarbonilo sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, trifluorometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo, hidroximetoxicarbonilo, 2-hidroxietoxicarbonilo y 2-hidroxipropoxicarbonilo.

10 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término monoalquilcarbamolio engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono y unido al nitrógeno de un radical -NHCO-. Los radicales monoalquilcarbamolio más 15 preferidos son radicales "monoalquilcarbamolio inferior" en los que el resto alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Un grupo monoalquilcarbamolio está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo monoalquilcarbamolio están insustituidos ellos mismos.

25 Los radicales monoalquilcarbamolio sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metilcarbamolio, etilcarbamolio, *n*-propilcarbamolio, *i*-propilcarbamolio, *n*-butilcarbamolio, sec-butilcarbamolio, *t*-butilcarbamolio, trifluorometilcarbamolio, difluorometilcarbamolio, hidroximetilcarbamolio, 2-hidroxietilcarbamolio y 2-30 hidroxipropilcarbamolio.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término

dialquilcarbamoílo engloba un radical NCO- en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados sustituidos opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilcarbamoílo más preferido son radicales "dialquilcarbamoílo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más 5 preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilcarbamoílo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente 10 átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo dialquilcarbamoílo están insustituidos ellos mismos.

Los radicales dialquilcarbamoílo sustituidos opcionalmente preferidos 15 incluyen dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, metil(ethyl)carbamoílo, di(*n*-propil)carbamoílo, *n*-propil(metil)carbamoílo, *n*-propil(ethyl)carbamoílo, di(*i*-propil)carbamoílo, *i*-propil(metil)carbamoílo, *i*-propil(ethyl)carbamoílo, di(*n*-butil)carbamoílo, *n*-butil(metil)carbamoílo, *n*-butil(ethyl)carbamoílo, *n*-butil(*i*-propil)carbamoílo, di(sec-butil)carbamoílo, sec-butil(metil)carbamoílo, sec-20 butil(ethyl)carbamoílo, sec-butil(*n*-propil)carbamoílo, sec-butil(*i*-propil)carbamoílo, di(*t*-butil)carbamoílo, *t*-butil(metil)carbamoílo, *t*-butil(ethyl)carbamoílo, *t*-butil(*n*-propil)carbamoílo, *t*-butil(*i*-propil)carbamoílo, trifluorometil(metil)carbamoílo, trifluorometil(ethyl)carbamoílo, trifluorometil(*n*-propil)carbamoílo, trifluorometil(*i*-propil)carbamoílo, trifluorometil(*n*-butil)carbamoílo, trifluorometil(sec-25 butil)carbamoílo, difluorometil(metil)carbamoílo, difluorometil(ethyl)carbamoílo, difluorometil(*n*-propil)carbamoílo, difluorometil(*i*-propil)carbamoílo, difluorometil(*n*-butil)carbamoílo, difluorometil(sec-butil)carbamoílo, difluorometil(*t*-butil)carbamoílo, difluorometil(trifluorometil)carbamoílo, hidroximetil(metil)carbamoílo, etil(hidroximetil)carbamoílo, hidroximetil(*n*-30 propil)carbamoílo, hidroximetil(*i*-propil)carbamoílo, *n*-butil(hidroximetil)carbamoílo, sec-butil(hidroximetil)carbamoílo, *t*-butil(hidroximetil)carbamoílo, difluorometil(hidroximetil)carbamoílo, hidroximetil(trifluorometil)carbamoílo,

hidroxietil(metil)carbamolio, etil(hidroxietil)carbamolio, hidroxietil(*n*-propil)carbamolio, hidroxietil(*i*-propil)carbamolio, *n*-butil(hidroxietil)carbamolio, sec-butil(hidroxietil)carbamolio, *t*-butil(hidroxietil)carbamolio, difluorometil(hidroxietil)carbamolio, hidroxietil(trifluorometil)carbamolio,  
5 hidroxipropil(metil)carbamolio, etil(hidroxipropil)carbamolio, hidroxipropil(*n*-propil)carbamolio, hidroxipropil(*i*-propil)carbamolio, *n*-butil(hidroxipropil)carbamolio, sec-butil(hidroxipropil)carbamolio, *t*-butil(hidroxipropil)carbamolio, difluorometil(hidroxipropil)carbamolio, hidroxipropil(trifluorometil)carbamolio.

10

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilsulfinilo engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono unido a un radical divalente  $-SO-$ . Los radicales alquilsulfinilo más preferidos son radicales 15 "alquilsulfinilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquilsulfinilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se 20 seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo alquilsulfinilo están insustituidos ellos mismos.

25 Los radicales alquilsulfinilo sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, *i*-propilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, *t*-butilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo, hidroximetilsulfinilo, 2-hidroxietilsulfinilo y 2-hidroxipropilsulfinilo.

30 Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilsulfonilo engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono unido a un

radical divalente  $-SO_2^-$ . Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

- 5 Un grupo alquilsulfonilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo monoalquilaminosulfonilo están 10 insustituidos ellos mismos.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término monoalquilaminosulfonilo engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono y unido al 15 nitrógeno de un radical  $-NHSO_2^-$ . Los radicales monoalquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "monoalquilaminosulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

- Un grupo monoalquilaminosulfonilo está, típicamente, insustituido o 20 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo monoalquilaminosulfonilo están insustituidos ellos mismos.

25 Los radicales monoalquilaminosulfonilo sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, *n*-propilaminosulfonilo, *i*-propilaminosulfonilo, *n*-butilaminosulfonilo, sec-butilaminosulfonilo, *t*-butilaminosulfonilo, trifluorometilaminosulfonilo, difluorometilaminosulfonilo, 30 hidroximetilaminosulfonilo, 2-hidroxietilaminosulfonilo y 2-hidroxipropilaminosulfonilo.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término

dialquilaminosulfonilo engloba radicales que contienen un radical  $\text{NSO}_2^-$  en el que el nitrógeno está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados sustituidos opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales dialquilaminosulfonilo más preferidos son radicales "dialquilaminosulfonilo inferior" que tienen de 1 a 8, 5 preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo dialquilaminosulfonilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes 10 se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo dialquilaminosulfonilo están insustituidos ellos mismos.

15 Los radicales dialquilaminosulfonilo sustituidos opcionalmente preferidos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, metil(ethyl)aminosulfonilo, di(*n*-propil)aminosulfonilo, *n*-propil(metil)aminosulfonilo, *n*-propil(ethyl)aminosulfonilo, di(*i*-propil)aminosulfonilo, *i*-propil(metil)aminosulfonilo, *i*-propil(ethyl)aminosulfonilo, di(*n*-butil)aminosulfonilo, *n*-butil(metil)aminosulfonilo, *n*-butil(ethyl)aminosulfonilo, *n*-butil(*i*-propil)aminosulfonilo, 20 di(sec-butil)aminosulfonilo, sec-butil(metil)aminosulfonilo, sec-butil(ethyl)aminosulfonilo, sec-butil(*n*-propil)aminosulfonilo, sec-butil(*i*-propil)aminosulfonilo, di(*t*-butil)aminosulfonilo, *t*-butil(metil)aminosulfonilo, *t*-butil(ethyl)aminosulfonilo, *t*-butil(*n*-propil)aminosulfonilo, *t*-butil(*i*-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(metil)aminosulfonilo, 25 trifluorometil(*n*-propil)aminosulfonilo, trifluorometil(*n*-butil)aminosulfonilo, difluorometil(ethyl)aminosulfonilo, difluorometil(*n*-propil)aminosulfonilo, difluorometil(*n*-butyl)aminosulfonilo, difluorometil(*i*-propil)aminosulfonilo, 30 difluorometil(sec-butyl)aminosulfonilo, difluorometil(trifluorometil)aminosulfonilo, hidroximetil(metil)aminosulfonilo, etil(hidroximetil)aminosulfonilo, hidroximetil(*n*-propyl)aminosulfonilo, hidroximetil(*i*-

*propil)aminosulfonilo,*                    *n-butil(hidroximetil)aminosulfonilo,*                    *sec-*  
*butil(hidroximetil)aminosulfonilo,*                    *t-butil(hidroximetil)aminosulfonilo,*  
*difluorometil(hidroximetil)aminosulfonilo,*    *hidroximetil(trifluorometil)aminosulfonilo,*  
*hidroxietil(metil)aminosulfonilo,*                    *etil(hidroxietil)aminosulfonilo,*                    *hidroxietil(*n*-*  
*propil)aminosulfonilo,*                                    *hidroxietil(*i*-propil)aminosulfonilo,*                    **n*-*  
*butil(hidroxietil)aminosulfonilo,*                            *sec-butil(hidroxietil)aminosulfonilo,*                    **t*-*  
*butil(hidroxietil)aminosulfonilo,*                            *difluorometil(hidroxietil)aminosulfonilo,*  
*hidroxietil(trifluorometil)aminosulfonilo,*                    *hidroxipropil(metil)aminosulfonilo,*  
*etil(hidroxipropil)aminosulfonilo,*                            *hidroxipropil(*n*-propil)aminosulfonilo,*  
*hidroxipropil(*i*-propil)aminosulfonilo,*                    **n*-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo,*                    *sec-*  
*butil(hidroxipropil)aminosulfonilo,*                            **t*-butil(hidroxipropil)aminosulfonilo,*  
*difluorometil(hidroxipropil)aminosulfonilo*                    *y*  
*hidroxipropil(trifluorometil)aminosulfonilo*

15       Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término  
alquilsulfamoilo engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o  
ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono y unido al  
nitrógeno de un radical- $\text{NSO}_2^-$ . Los radicales alquilsulfamoilo más preferidos son  
radicales "alquilsulfamoilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y  
20      más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Un grupo alquilsulfamoilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo alquilsulfamoilo están insustituidos ellos mismos.

Los radicales alquilsulfamoilo sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, *n*-propilsulfamoilo, *i*-propilsulfamoilo, *n*-butilsulfamoilo, sec-butilsulfamoilo, *t*-butilsulfamoilo, trifluorometilsulfamoilo, difluorometilsulfamoilo, hidroximetilsulfamoilo, 2-hidroxietilsulfamoil y 2-

hidroxipropilsulfamoilo.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilsulfamido engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono y unido a uno de los átomos de nitrógeno de un radical  $-NHSO_2NH-$ . Los radicales alquilsulfamido más preferidos son radicales "alquilsulfamido inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

10

Un grupo alquilsulfamido está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Típicamente, los sustituyentes de un grupo alquilsulfamido están insustituidos ellos mismos.

Los radicales alquilsulfamido sustituidos opcionalmente preferidos incluyen metilsulfamido, etilsulfamido, *n*-propilsulfamido, *i*-propilsulfamido, *n*-butilsulfamido, sec-butilsulfamido, *t*-butilsulfamido, trifluorometilsulfamido, difluorometilsulfamido, hidroximetilsulfamido, 2-hidroxietilsulfamido y 2-hidroxisulfamido.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término N'-alquilureido engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado sustituido opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono unido al nitrógeno terminal de un radical  $-NHCONH-$ . Los radicales N'-alquilureido más preferidos son radicales "N'-alquilureido inferior" en los que el resto alquilo tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

30

Un grupo N'-alquilureido está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se

seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo N'-alquilureido están insustituidos ellos mismos.

5

Los radicales N'-alquilureido sustituidos opcionalmente preferidos incluyen N'-metilureido, N'-etilureido, N'-n-propilureido, N'-i-propilureido, N'-n-butilureido, N'-sec-butilureido, N'-t-butilureido, N'-trifluorometilureido, N'-difluorometilureido, N'-hidroximetilureido, N'-2-hidroxietilureido y N'-2-hidroxipropilureido.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término N',N'-dialquilureido engloba radicales que contienen un radical -NHCON en el que el nigróneo terminal está unido a dos radicales alquilo lineales o ramificados sustituidos opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales N',N'-dialquilureido más preferidos son radicales "N',N'-dialquilureido inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo.

Un grupo N',N'-dialquilureido está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo N',N'-dialquilureido están insustituidos ellos mismos.

Los radicales N',N'-dialquilureido sustituidos opcionalmente preferidos incluyen N',N'-dimetilureido, N',N'-dietilureido, N'-metilo,N'-etilureido, N',N'-di(n-propil)ureido, N'-n-propilo,N'-metilureido, N'-n-propilo,N'-etilureido, N',N'-di(i-propil)ureido, N'-i-propilo,N'-metilureido, N'-i-propilo,N'-etilureido, N',N'-di(n-butil)ureido, N'-n-butilo,N'-metilureido, N'-n-butilo,N'-etilureido, N'-n-butilo,N'-(i-propil)ureido, N',N'-di(sec-butil)ureido, N'-sec-butilo,N'-metilureido, N'-sec-

- butilo,N'-etilureido, N'-sec-butilo,N'-(*n*-propil)ureido, N'-sec-butilo,N'(*i*-propil)ureido, N',N'di(*t*-butil)ureido, N'-*t*-butilo,N'-metilureido, N'-*t*-butilo,N'-etilureido, N'-*t*-butilo,N'-(*n*-propil)ureido, N'-*t*-butilo,N'-(*i*-propil)ureido, N'-trifluorometilo,N'-metilureido, N'-trifluorometilo,N'-etilureido, N'-trifluorometilo,N'-(*n*-propil)ureido, N'-trifluorometilo,N'-(*i*-propil)ureido, N'-trifluorometilo,N'-(*n*-butil)ureido, N'-trifluorometilo,N'-(sec-butil)ureido, N'-difluorometilo,N'-metilureido, N'-difluorometilo,N'-etilureido, N'-difluorometilo,N'-(*i*-propil)ureido, N'-difluorometilo,N'-(*n*-butil)ureido, N'-difluorometilo,N'-(sec-butil)ureido, N'-difluorometilo,N'-(*t*-butil)ureido, N'-difluorometilo,N'-trifluorometilureido, N'-hidroximetilo,N'-metilureido, N'-etilo,N'-hidroximetilureido, N'-hidroximetilo,N'-(*n*-propil)ureido, N'-hidroximetilo,N'-(*i*-propil)ureido, N'-*n*-butilo,N'-hidroximetilureido, N'-sec-butilo,N'-hidroximetilureido, N'-*t*-butilo,N'-hidroximetilureido, N'-difluorometilo,N'-hidroximetilureido, N'-hidroximetilo,N'-trifluorometilureido, N'-hidroxietilo,N'-metilureido, N'-etilo,N'-hidroxietilureido, N'-hidroxietilo,N'-(*n*-propil)ureido, N'-hidroxietilo,N'-(*i*-propil)ureido, N'-(*n*-butil),N'-hidroxietilureido, N'(sec-butil),N'-hidroxietilureido, N'-(*t*-butil),N'-hidroxietilureido, N'-difluorometilo,N'-hidroxietilureido, N'-hidroxietilo,N'-trifluorometilureido, N'-hidroxipropilo,N'-metilureido, N'-etilo,N'-hidroxipropilureido, N'-hidroxipropilo,N'-(*n*-propil)ureido, N'-hidroxipropilo,N'-(*i*-propil)ureido, N'-(*n*-butil),N'-hidroxipropilureido, N'(sec-butil),N'-hidroxipropilureido, N'(*t*-butil),N'-hidroxipropilureido, N'-difluorometilo,N'-hidroxipropilureido y N'-hidroxipropilo,N'-trifluorometilureido.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término acilo engloba radicales lineales o ramificados sustituidos opcionalmente que tienen de 2 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono unidos a un radical carbonilo. Más preferiblemente los radicales acilo son radicales "acilo inferior" de fórmula -COR, en la que R es un grupo hidrocarburo, preferiblemente un grupo alquilo, que tiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono.

Un grupo acilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3

sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un grupo acil están insustituidos ellos mismos.

5

Los radicales acilo sustituidos opcionalmente preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloyilo, valerilo, laurilo, miristilo, estearil y palmitilo.

10

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical arilo engloba, típicamente, un radical arilo monocíclico o policíclico C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> como por ejemplo fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. El preferido es fenilo.

Un radical arilo sustituido opcionalmente como este está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi, grupos alcoxcarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, grupos hidroxcarbonilo, grupos carbamoilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes de un grupo arilo están, típicamente, insustituidos ellos mismos.

25

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical heteroarilo engloba, típicamente, un sistema de anillo de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, que comprende, al menos, un anillo heteroaromático y que contiene, al menos, un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Un radical heteroarilo sustituido opcionalmente como este está,

típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos aloxicarbonilo en los que el resto alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

5 grupos nitro, grupos hidroxi, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Cuando un radical heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes de un radical heteroarilo están, típicamente, insustituidos ellos mismos.

10 Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo, 15 isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d] pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

20 Los radicales preferidos son oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, naftiridinilo, benzofuranilo, pirazinilo, pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término cicloalquilo engloba radicales carbocíclicos saturados y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquilo tiene, típicamente, de 3 a 7 átomos de carbono.

30 Un radical cicloalquilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes

pueden ser iguales o diferentes. Típicamente los sustituyentes de un grupo cicloalquilo están insustituidos ellos mismos.

Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 5 cicloheptilo. Preferiblemente, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término cicloalquenilo engloba radicales carbocíclicos insaturados parcialmente y, a menos que se especifique otra cosa, un radical cicloalquenilo tiene, típicamente, 10 de 3 a 7 átomos de carbono.

Un radical cicloalquenilo está, típicamente, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos 15 de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical cicloalquenilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Típicamente, los sustituyentes de un grupo cicloalquenilo están insustituidos ellos mismos.

20 Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Los preferidos son ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical heterociclico engloba, típicamente, un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> saturado o 25 insaturado, no aromático, como por ejemplo un radical de 5, 6 o 7 miembros, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1or 2 de los átomos de carbono, están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los radicales heterociclico saturados son los preferidos. Un radical heterociclico puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos 30 condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclico lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Un radical heterociclico sustituido opcionalmente como este está, insustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan, preferiblemente, entre átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los sustituyentes de un radical heterociclico están insustituídos ellos mismos.



Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, 10 pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolito, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofuranilo.



15 Cuando un radical heterociclico lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.



Según se usa en la presente memoria descriptiva, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos presentes en las estructura generales de la 20 invención están "sustituidos opcionalmente". Esto significa de dichos átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos pueden estar insustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno que están unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas y ciclos insustituidos se sustituyen por átomos, radicales, restos, 25 cadenas y ciclo aceptables químicamente. Cuando haya presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los sustituyentes están, típicamente, insustituidos ellos mismos.



Típicamente, cuando se une un radical cíclico mediante un radical 30 alquieno o alquilenodioxi, el radical alquieno de unión se une al anillo por átomos no adyacentes.



Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término átomo de

halógeno engloba átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Un átomo de halógeno es, típicamente, un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente cloro o flúor. El término halo, cuando se usa como prefijo, tiene el mismo significado.

- 5       Según se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo acilamino es, típicamente, dicho grupo acilo unido a un grupo amino.

Según se usa en la presente memoria descriptiva un grupo alquilenodioxí es, típicamente, -O-R-O-, en el que R es dicho grupo alquíleno.

- 10     Según se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo alcoxicarbonílo es, típicamente, dicho grupo alcoxi unido a dicho grupo carbonílo.

- 15     Según se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo aciloxí es, típicamente, dicho grupo acilo unido a un átomo de oxígeno.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo cicloalcoxi es, típicamente, dicho grupo cicloalquilo unido a un átomo de oxígeno.

- 20     Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en sus formas enantioméricamente o diastereoisoméricamente puras, o en forma de una mezcla de isómeros.

- 25     Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término sal aceptable farmacéuticamente engloba sales con un ácido o base aceptable farmacéuticamente. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, 30 benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (pñor

ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, un N-óxido se forma a 5 partir de aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente de oxidación adecuado.

Según una realización de la invención, en los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo, que 10 están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcoxcarbonilo.

Según otra realización de la invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>2</sup> 15 se selecciona del grupo constituido por:

- átomos de hidrógeno,
- un grupo acilo
- un grupo alquilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi 20 y alquiltio,
- un grupo arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, aloxicarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, 25 acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamooilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

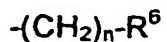
Según otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>3</sup> representa un grupo, arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico 30 que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno;

- grupos alquilo y alquieno, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoílo o mono- o di-alquilcarbamooílo
- 5                   • grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, aloxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoílo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-
- 10                  alquilaminosulfonilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

Según otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>4</sup> representa:

- 15                  • un átomo de hidrógeno;
- un grupo ciano;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, mono- o di-
- 20                  alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoílo y mono- o di-alquilcarbamooílo;
- o un grupo de fórmula

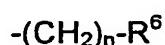


25                  en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de

fórmula (I) R<sup>5</sup> representa un grupo –COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno;
- 5 • grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquiltio, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxcarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo; y
- 10 • grupos hidroxi, alquilenodioxi, alcoxi, cicloalquilogi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoílo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxcarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 15 en la que R<sup>7</sup> representa un alquilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxcarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-
- 20 alquilcarbamooílo o un grupo de fórmula



en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa:

- 25 • un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
- un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxcarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 30 • o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido

opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

5       Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por:

- 10      • átomos de hidrógeno,
- un grupo acilo
- un grupo alquilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi y alquiltio,
- 15      • un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno.

Según otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriormente mencionadas, R<sup>3</sup> representa 20 un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

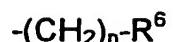
- átomos de halógeno;
- grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi
- 25      • grupos ciano, hidroxicarbonilo;

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriormente mencionadas, R<sup>4</sup> representa:

- 30      • un átomo de hidrógeno;
- un grupo ciano;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y

grupos hidroxilo y alcoxi;

- o un grupo de fórmula



5

en la que n es 0 y R<sup>6</sup> representa un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo y fenilo.

10

Según otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriormente mencionadas, R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

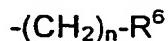
15

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxi; y
- grupos alcoxi, alcoxcarbonilo o hidroxcarbonilo;

20

en la que R<sup>7</sup> representa un alquilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxi o un grupo de fórmula

25



en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa:

- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
- un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxcarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoiilo,

30

ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

Según otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones anteriormente mencionadas, R<sup>5</sup> representa 10 a un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxí; y
- grupos alcoxi

Según otra realización más de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o 20 un grupo seleccionado entre grupos acilo, alquilo, arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, ciano, hidroxicarbonilo y grupos alquilo, que están sustituidos 25 opcionalmente por uno o más grupos hidroxi, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo o alquenilo que están sustituidos opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre hidroxilo y grupos alcoxi o un grupo de fórmula (-R<sup>6</sup>) en la que R<sup>6</sup> representa un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y 30 azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre grupos alquilo y fenilo y R<sup>5</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico, que está sustituido opcionalmente por un sustituyente

seleccionado entre átomos de halógeno, grupos alquilo y alcoxi;

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 5        4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-metoxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-vinilpiridazin-3(2H)-ona  
4-anilino-2,5-dietil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído O-metiloxima  
5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
1-etil-5-{[4-(hidroximati)fenil]amino}-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
15      1-etil-6-oxo-3-fenil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
5-[(4-cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
1-etil-3-(4-fluorofenil)-5-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
20      5-[(4-cianofenil)amino]-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
25      1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
1-etil-3-(3-fluorofenil)-5-{[4-(hidroximati)fenil]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
30      5-[(4-cianofenil)amino]-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

|    |  |       |
|----|--|-------|
|    | 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                  | ..... |
|    | 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)piridazin-3(2H)-ona                  | ..... |
| 5  | 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                  | ..... |
|    | 4-[(2-etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo | ..... |
|    | 2-etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona     | ..... |
| 10 | 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  | ..... |
|    | 2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  | ..... |
|    | 2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  | ..... |
| 15 | 2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 4-(diquinolin-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 4-[bis(3,4,5-trifluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                   | ..... |
|    | 4-[bis(3,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                      | ..... |
|    | 4-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
| 20 | 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                     | ..... |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo                                  | ..... |
|    | 2-etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                       | ..... |
|    | 2-etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                      | ..... |
| 25 | 2-etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  | ..... |
|    | 2-etil-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona                                      | ..... |
|    | 2-etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 2-etil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  | ..... |
| 30 | 2-metil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona                                       | ..... |
|    | 2-etil-6-piridin-4-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  | ..... |
|    | 2-etil-4-{{4-(hidroximatil)fenil}amino}-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                     | ..... |

|    |   |       |
|----|---|-------|
|    | 4-[(2-metil-3-oxo-6-piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo        | ..... |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo         | ..... |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo          | ..... |
|    | 4-[(2-etil-6-(1-oxidopiridin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo | ..... |
| 5  | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona                    | ..... |
|    | 2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona               | ..... |
|    | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona                    | ..... |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoic ácido               | ..... |
| 10 | 2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona               | ..... |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo         | ..... |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)(metil)amino]benzonitrilo         | ..... |
|    | N-(4-cianofenil)-N-(2-etil-3-oxo-6-fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)acetamida         | ..... |
|    | 6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona                      | ..... |
| 15 | 2-etil-4-[metil(quinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                       | ..... |
|    | 6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona                  | ..... |
|    | N-(2-etil-3-oxo-6-fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N-quinolin-5-il)acetamida         | ..... |
|    | 2-Etil-4-(4-hidroximetyl-fenilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona                | ..... |
|    | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona                 | ..... |
| 20 | 2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona                    | ..... |
|    | 4-anilino-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona                     | ..... |
|    | 2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona            | ..... |

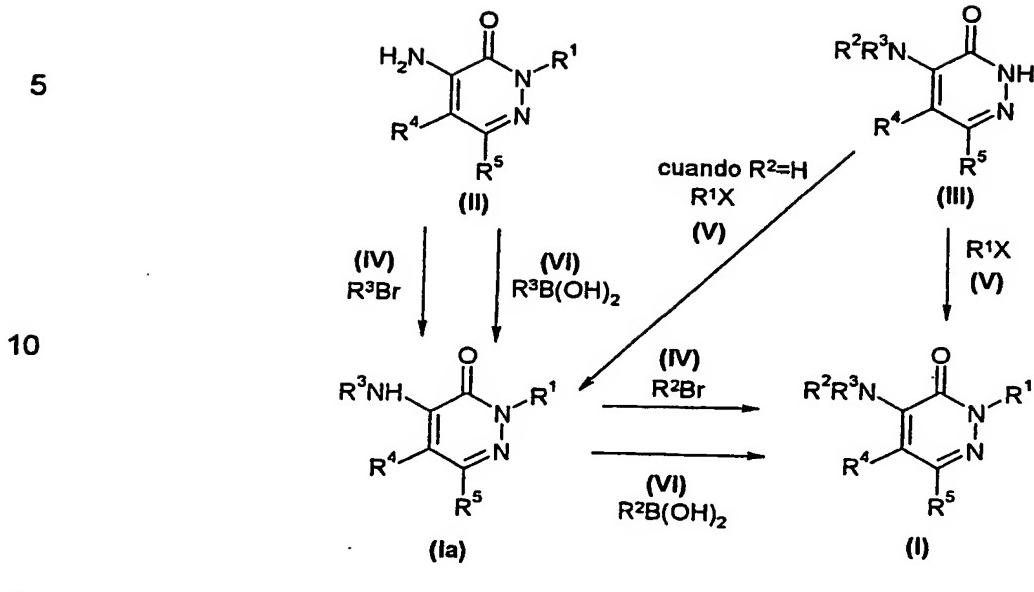
25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son de excepcional interés:

|    |   |
|----|---|
|    | 1-Etil-5-[(4-(hidroximetil)fenil)amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  |
| 30 | 5-[(4-Cianofenil)amino]-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo |

- 1-ethyl-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo
- 4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)piridazin-3(2H)-ona
- 5 2-Etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 10 2-Etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona
- 2-Etil-4-[metil(quinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 6-(3-Clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
- 15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante alguno de los procedimientos descritos a continuación.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) incluyendo los de fórmula (Ia) en la que R<sup>2</sup> es H se puede obtener mediante las rutas de reacción mostradas en el Esquema 1.

Esquema 1



La condensación de un derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (II), en el que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un bromuro de arilo o heteroarilo (IV), en el que  $R^3$  es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, proporciona compuestos (Ia). La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre, como por ejemplo yoduro cuproso en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de tipo diamina, como por ejemplo N,N'-dimetiletilendiamina y de una base inorgánica, como por ejemplo fosfato potásico en un disolvente inerte, como por ejemplo tolueno, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura de -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

Alternativamente, la condensación de derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (II), en los que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con ácidos borónicos (VI), en los que  $R^3$  es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, da compuestos (Ia). La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre, como por ejemplo acetato

cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de tipo amina, como por ejemplo trietilamina, en un disolvente inerte, como por ejemplo dioxano, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, a una temperatura de -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

- 5 Los compuestos de fórmula (Ia), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente pueden condensarse con ácidos borónicos R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub> en los que R<sup>2</sup> es tal como se ha definido anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I). La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como el acetato cúprico en presencia de una base orgánica, preferiblemente una amina tal como la trietilamina, en un disolvente inerte tal como el dioxano, el cloruro de metileno o el tetrahidrofurano, a una temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 10

- Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ia), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente pueden condensarse con bromuros de arilo o heteroarilo R<sup>2</sup>Br en los que R<sup>2</sup> es tal como se ha definido anteriormente, para dar compuestos de fórmula (I). La reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre tal como el ioduro cuproso en presencia de una base orgánica, preferiblemente una diamina tal como la N,N'-dimetiletilendiamina y de una base inorgánica tal como el fosfato potásico, en un disolvente inerte tal como el tolueno, el dioxano o la dimetilformamida, a una temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente.

- Aún en otra alternativa, la alquilación de piridazin-3(2H)-onas (III), en las que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con agentes de alquilación de fórmula (V), en la que R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente como por ejemplo un átomo de cloro o de bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, da compuestos (Ia) o (I). La reacción transcurre, preferiblemente, en presencia de una base inorgánica, como por ejemplo carbonato potásico o hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura de

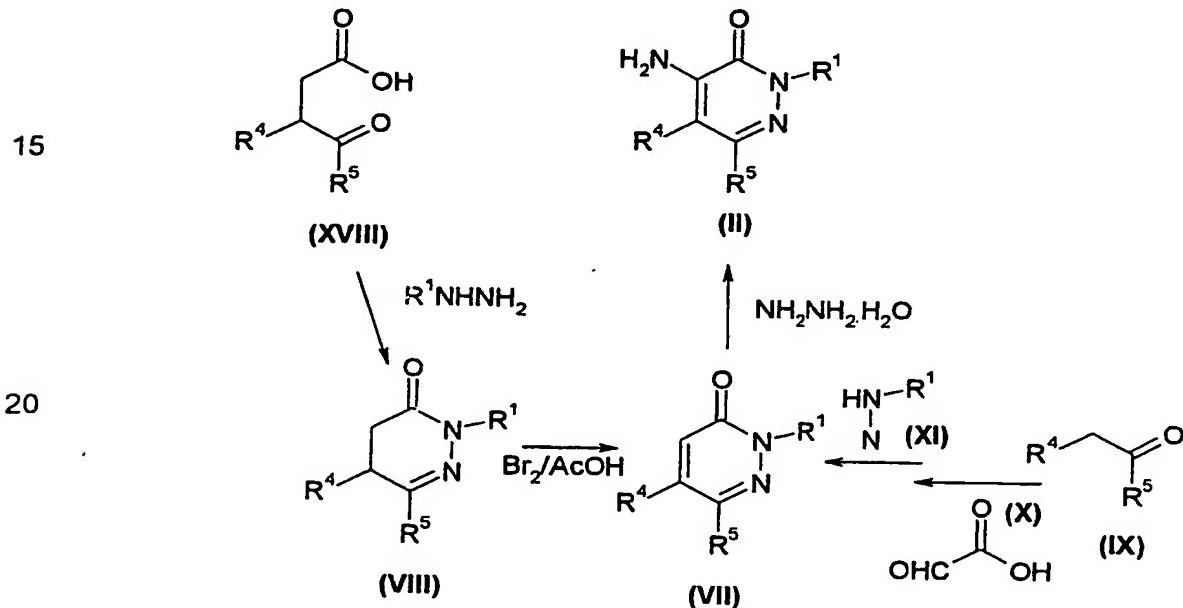
temperatura ambiente a 90°C.

- Se pueden obtener derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (II) tal y como se muestra en el Esquema 2 a partir de la reacción de piridazin-3(2H)-onas (VII) con monohidrato de hidrazina por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, W. J. Coates et al., *Heterocycles* 1989, 29, 1077.

Los derivados de piridazin-3(2H)-onas (VII) se pueden obtener mediante las rutas de reacción mostradas en el Esquema 2.

10

Esquema 2



En una posible realización, se oxidan dihidropiridazinonas (VIII), en las que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, por la acción de bromo en ácido acético por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, E. A. Steck et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1974, 11, 755, hasta las piridazin-3(2H)-onas (VII) correspondientes.

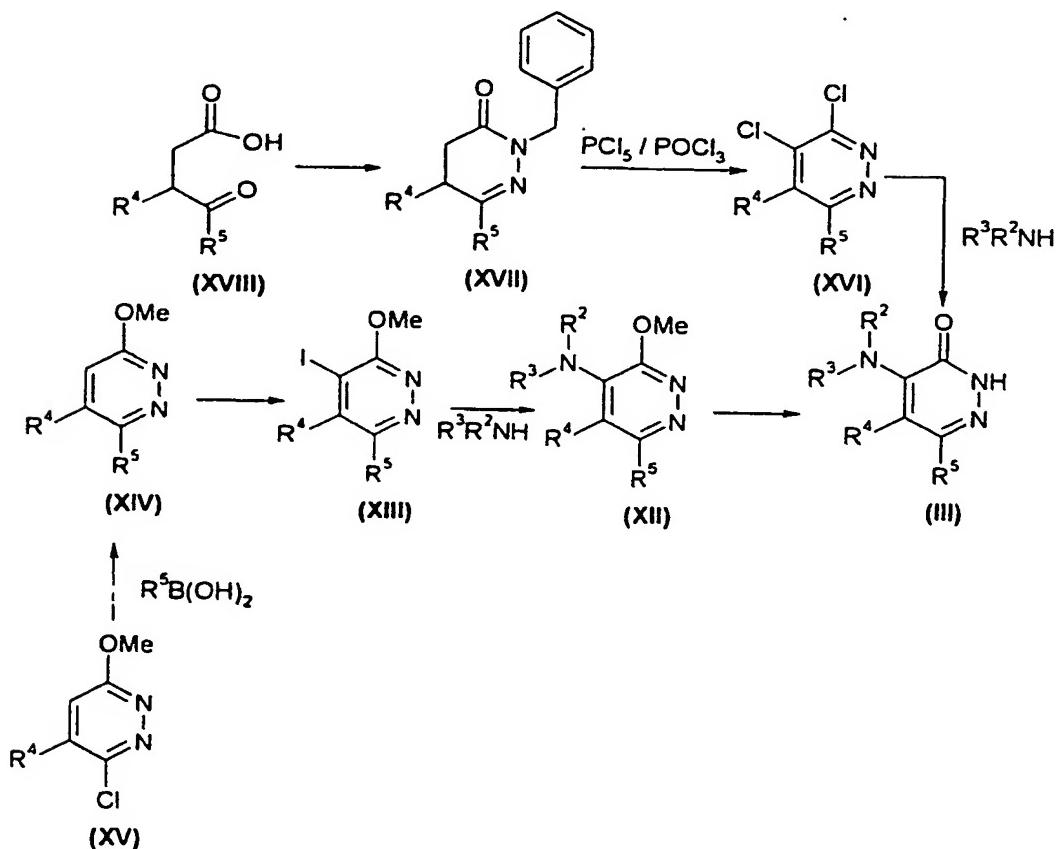
Las 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onas (VIII) se obtienen por condensación de

cetoácidos de fórmula (XVIII) en los que  $R^4$  y  $R^5$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria con una hidrazina de fórmula  $R^1\text{NNNH}_2$  en la que  $R^1$  es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, E. A. Steck et al., *J. Heterocycl. Chem.*

5 1974, 11, 755.

En una realización alternativa, se condensan cetonas de fórmula (IX), en la que  $R^4$  y  $R^5$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con ácido glicoxílico y después con una hidrazina de fórmula (XI), en la que  $R^1$  es 10 tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en una reacción con dos etapas sin aislar los intermediarios, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, W. J. Coates et al. *Synthesis* 1993, 334, dando piridazin-3(2H)-onas (VII).

Esquema 3



Los compuestos de fórmula (III) se puede obtener mediante las rutas de reacción mostradas en el Esquema 3.

Los cetoácidos de fórmula (XVIII), en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se condensan con bencilhidrazina por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, I. Sircar et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1473, dando 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onas (XVII).

El tratamiento de 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onas (XVII), en las que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con una mezcla de pentacloruro de fósforo y cloruro de fosforilo, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, I. Sircar et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1473, da 3,4-dicloropiridazinas (XVI).

La reacción posterior de las 3,4-dicloropiridazinas (XVI), en las que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con aril o heteroarilaminas de fórmula R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NH en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en presencia de una base inorgánica, como por ejemplo carbonato potásico o carbonato sódico, da piridazin-3(2H)-onas (IIIa). La reacción se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente como por ejemplo etanol a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

Alternativamente, las piridazin-3(2H)-onas de fórmula (III) se pueden obtener por escisión de 3-metoxipiridazin-4-aminas de fórmula (XII) en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, por la acción de una mezcla de cloruro de trimetilsililo y yoduro sódico, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, G. Olah et al. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247.

30

Las 3-metoxipiridazin-4-aminas de fórmula (XII) se obtienen acoplando 4-yodo-3-metoxipiridazinas de fórmula (XIII), en las que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se

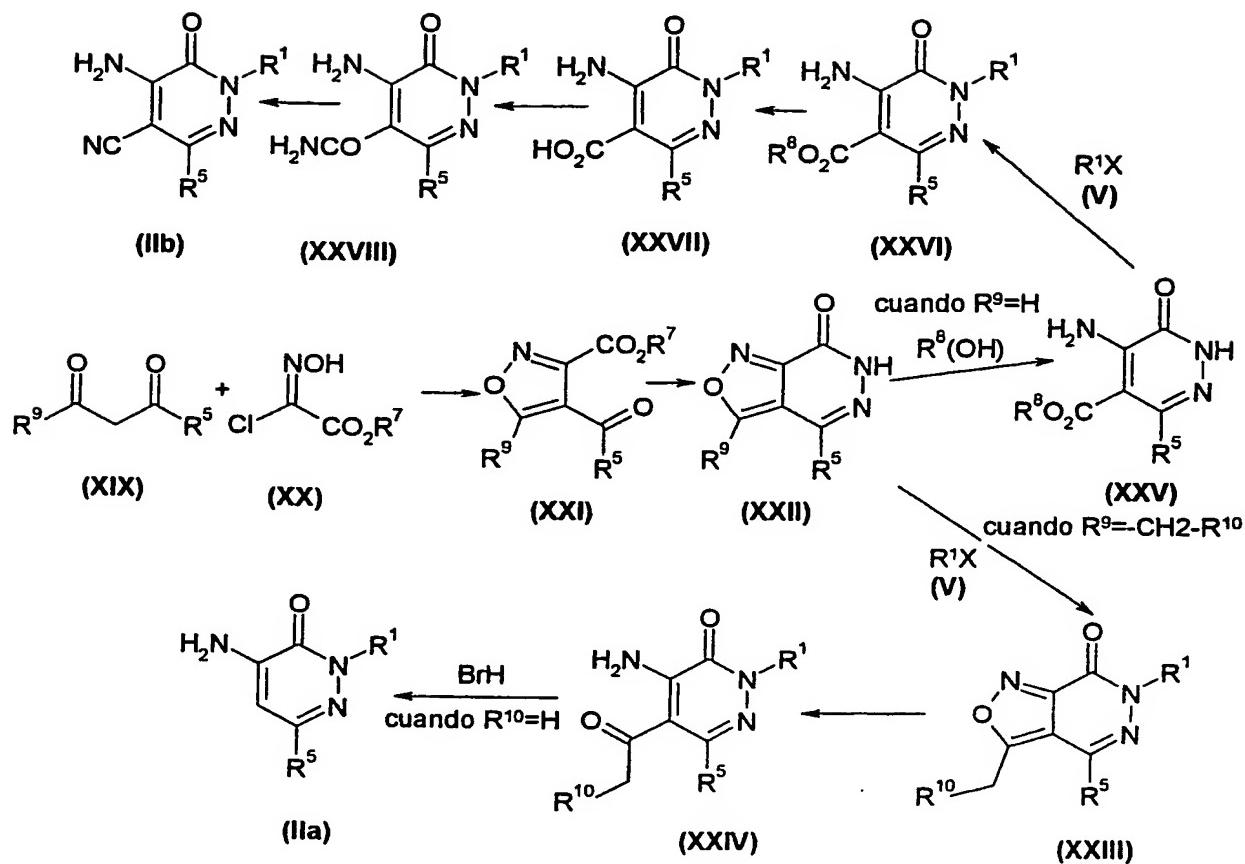
ha definido anteriormente en la presente memoria, con aril o heteroarilaminas de fórmula  $R^2R^3NH$ , en la que  $R^2$  y  $R^3$  son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria. La reacción tiene lugar en presencia de una cantidad catalítica de una sal de paladio (II), como por ejemplo acetato de paladio o 5 bis(dibencilidenacetona) de paladio, y una cantidad catalítica de un ligando de fósforo, como por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, J. P. Wolfe et al. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6066.

Las 4-yodo-3-metoxipiridazinas de fórmula (XIII), en las que  $R^4$  y  $R^5$  son tal 10 y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se obtienen por metalación de 6-metoxipiridazinas de fórmula (XIV) con la amida de litio de una amina secundaria con impedimentos estéricos, como por ejemplo diisopropilamina, *terc*-butil(1-isopropilpentil)amina o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, y 15 reacción posterior con yodo. La reacción se lleva a cabo, preferiblemente, en un disolvente inerte, como por ejemplo dietileter o tetrahidrofurano a una temperatura de -78° C en atmósfera inerte.

Las 6-metoxipiridazinas de fórmula (XIV) se pueden obtener por condensación de derivados de 3-cloro-6-metoxipiridazina de fórmula (XV), en la 20 que  $R^4$  es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con ácidos borónicos de fórmula  $R^5B(OH)_2$  en la que  $R^5$  es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, I. Parrot et al., *Synthesis* 1999, 1163.

25 Alternativamente, las piridazin-3(2*H*)-onas (II) intermedias en las que  $R^4$  es H o CN se pueden obtener también tal y como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



- 5 La reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos de fórmula general (XIX) en la que  $\text{R}^5$  es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria y  $\text{R}^9$  es un átomo de hidrógeno o un grupo  $-\text{CH}_2-\text{R}^{10}$  siendo  $\text{R}^{10}$  un grupo alquilo o arilo, con derivados de acetato de 2-cloro-2-(hidroxiimino) de fórmula (XX), en la que  $\text{R}^7$  es un grupo alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$ , siguiendo procedimientos ya conocidos, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478, da derivados de isoxazol de fórmula (XXI).
- 10 15 Los derivados de isoxazol de fórmula (XXI), en los que  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^9$  son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se condensan con hidrazina, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz.*

Los derivados de isoxazol de fórmula (XXI), en los que  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^9$  son tal y

como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se condensan con

hidrazina, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo G. Renzi et al., *Gazz.*

*Chim. Ital.* 1965, 95, 1478 y V. Dal Piaz et al. *Heterocycles* 1991, 32, 1173, dando isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XXII).

- Dependiendo de la naturaleza del resto R<sup>9</sup> las isoxazolo[3,4-d]piridazin-5 7(6H)-onas de fórmula (XXII) se pueden usar para obtener derivados de piridazin-3(2H)-ona (II) en los que R<sup>4</sup> es H o CN.

Por lo tanto, cuando R<sup>9</sup> es un resto metilo, los compuestos de fórmula (XXII) se usan para obtener compuestos de fórmula (IIIa) en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

En esta ruta sintética los compuestos (XXII), en los que R<sup>5</sup> y R<sup>9</sup> son tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria, se hacen reaccionar con un agente de alquilación de fórmula (V), en la que R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de cloro o de bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, 14, 53 o, alternativamente, se condensan con un alcohol de fórmula R<sup>1</sup>OH en la que R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria en presencia de trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato por procedimientos ya conocidos, por ejemplo O. Mitsunobu et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 679, dando isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XXIII) en las que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria.

25

Las isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XXIII), en las que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, se hidrogenan dando derivados de 5-acetil-4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XXIV). La hidrogenación se pueden llevar a cabo usando, por ejemplo hidrógeno, en presencia de un catalizador por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación de transferencia usando un dador orgánico de

hidrógeno y un agente de transferencia, como por ejemplo formiato amónico o hidrazina, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Heterocycles*, 1991, 32, 1173.

5        El tratamiento de derivados de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XXIV), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con ácido bromhídrico a reflujo, da compuestos (IIa), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria.

10      Cuando R<sup>9</sup> es hidrógeno, los compuestos de fórmula (XXII) se usan para obtener compuestos de fórmula (IIb) en la que R<sup>4</sup> es un grupo ciano.

15      En esta ruta sintética, los compuestos (XXII) se hacen reaccionar con alcoholes de fórmula general R<sup>8</sup>(OH), en la que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo, dando 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilatos de fórmula (XXV), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>8</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, preferiblemente una base de tipo amina, como por ejemplo trietilamina o piperidina, a una temperatura de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del alcohol.

20      La reacción posterior de los 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilatos de fórmula (XXV), en los que R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un agente de alquilación de fórmula (V), en la que R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de cloro o de bromo o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, 14, 53, da 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilatos de fórmula (XXVI).

30      La hidrólisis de los 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilatos de fórmula (XXVI), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son tal y como se han definido

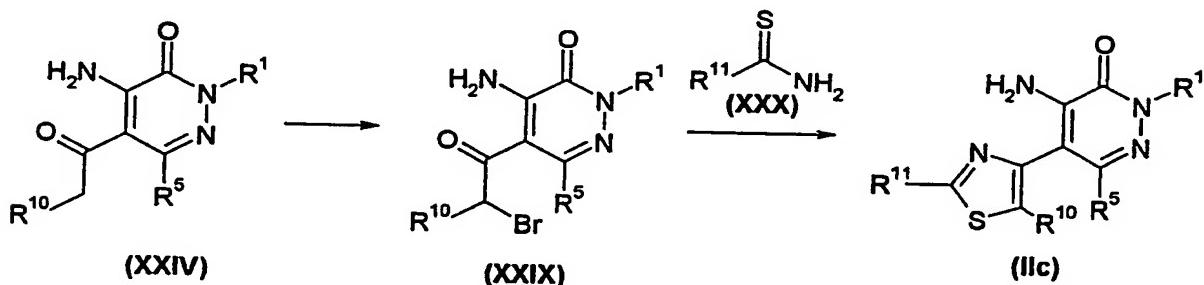
anteriormente en la presente memoria, da ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílicos (XXVII).

La activación de los ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílicos (XXVII), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con cloruro de tionilo, seguida de la reacción con amoniaco acuoso, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 65, da 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamidas (XXVIII), en las que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria.

La deshidratación de las 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamidas (XXVIII) con un agente deshidratante, como por ejemplo oxicloruro de fósforo, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 65, da 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilos (IIb), en los que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria.

Los intermedios de piridazin-3(2H)-ona (I) en los que R<sup>4</sup> es un grupo tiazol opcionalmente sustituido se pueden obtener tal y como se muestra en el Esquema 5.

**Esquema 5**



25

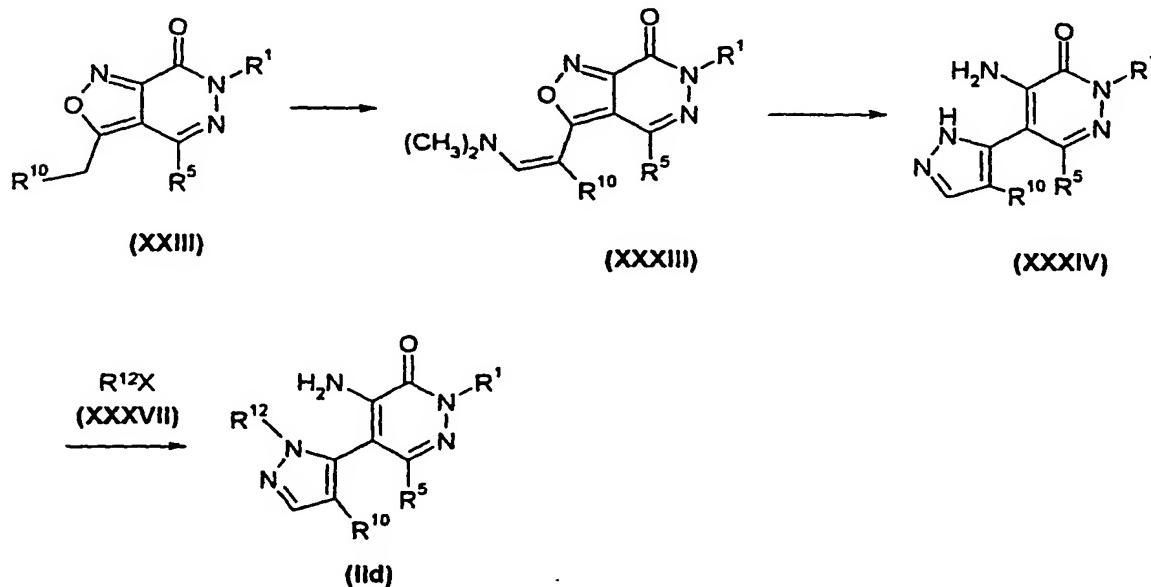
La bromación de derivados de 5-aci-4-aminopiridazin-3(2H)-ona (XXIV), en los que R<sup>1</sup> R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente

memoria, da derivados bromados (XXIX). La reacción se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, bromo en una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético a una temperatura de -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

5        La reacción de derivados de bromo (XXIX) con una tioamida (XXX), en la que R<sup>11</sup> es un grupo alquilo o arilo siguiendo procedimientos ya conocidos, por ejemplo S. S. Sabnis et al. *Indian J Chem* 1963, 1, 447, da derivados de 5-(tiazol-4-il)-4-aminopiridazin-3(2H)-ona (IIC).

10      Según otro aspecto de la presente invención algunos compuestos específicos de fórmula (II) y en particular los de fórmula (IId) se pueden obtener tal y como se muestra en el Esquema 6.

**Esquema 6**



15

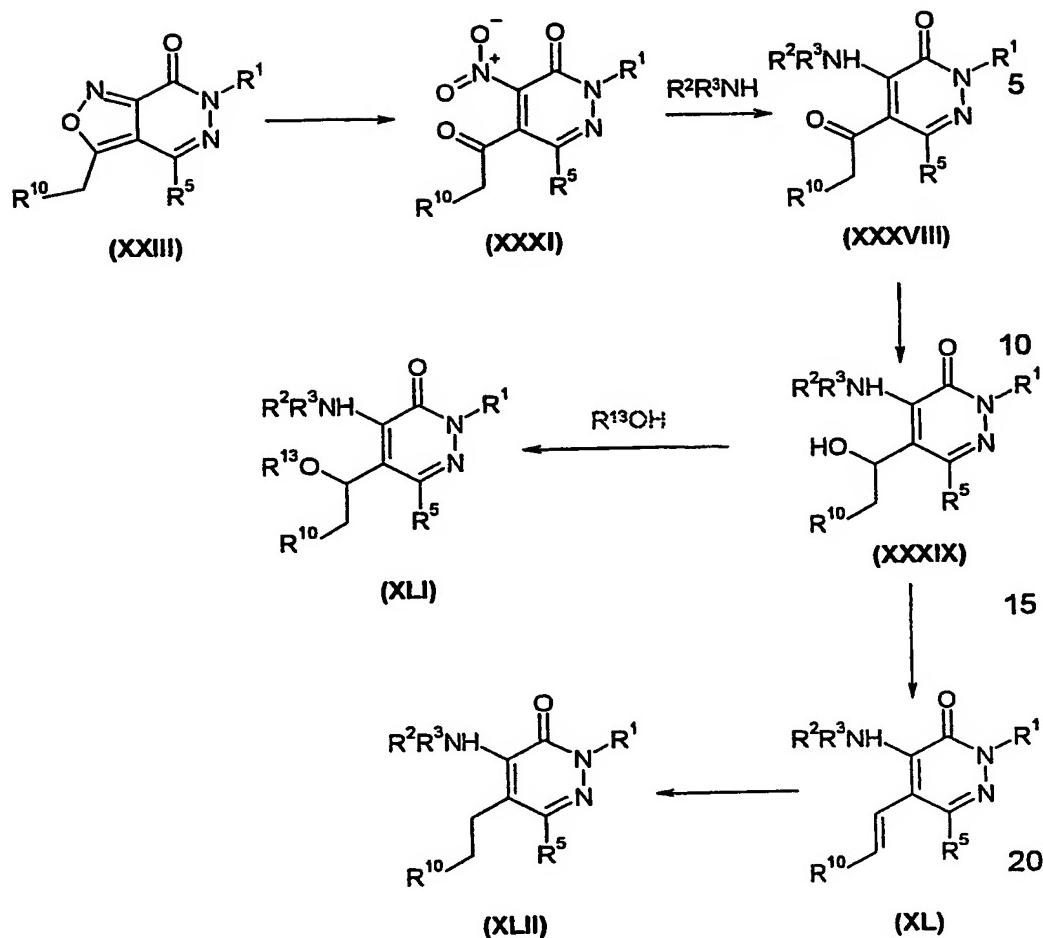
La condensación de isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XXIII), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con N,N-dimetilformamida dimetil acetal siguiendo procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *J. Pharm. Sci.* 1991, 80, 341, da 3-[(2-dimetilamino)vinil]isoxazolo[3,4-d]-piridazin-7(6H)-onas (XXXIII).

La reacción de 3-[(2-dimetilamino)vinil]isoxazolo[3,4-d]-piridazin-7(6H)-onas (XXXIII), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con hidrazina, siguiendo procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *J. Pharm. Sci.* 1991, 80, 341, da 4-amino-5-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-onas (XXXIV).

La reacción de 4-amino-5-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-onas (XXXIV), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un agente de alquilación de fórmula (XXXVII), en las que R<sup>12</sup> es un grupo alquilo o arilo, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, F. Effenberger et al. *J Org Chem* 1984, 49, 4687, gives 4-amino-5-(2H-pirazol-3-il)-2H-piridazin-3-onas (XXXV).

Según otro aspecto de la presente invención algunos compuestos específicos de fórmula (I) y en particular los de fórmula (XXXIX), (XL), (XLI) y (XLII) se pueden obtener tal y como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



La apertura oxidativa de las isoxazolo[3,4-d]piridazin-7(6H)-onas de fórmula (XXIII), en las que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la 25 presente memoria, mediante métodos conocidos per se, e.g. V. Dal Piaz et al. Synthesis, 1989, 213-214, conduce a 5-acil-4-nitro-3-oxo-2,3-dihidropiridazinas de fórmula (XXXI).

La subsiguiente reacción de dichas 5-acil-4-nitro-3-oxo-2,3-dihidropiridazinas de 30 fórmula (XXXI), en las que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>10</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con aril o heteroarilaminas de fórmula R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>NH en las que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> han sido definidas anteriormente da lugar a las 5-acil-2H-piridazin-3-

onas (XXXVIII). La reacción se realiza preferentemente en un disolvente como el etanol a una temperatura entre la temperatura ambiente y la del punto de ebullición del disolvente.

La reducción de las 5-acil-2H-piridazin-3-onas de fórmula (XXXVIII), en los que 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, mediante métodos conocidos se, e.g. V. Dal Piaz et al. Heterocycles 1991, 32, 1173, da lugar a los compuestos de fórmula (XXXIX).

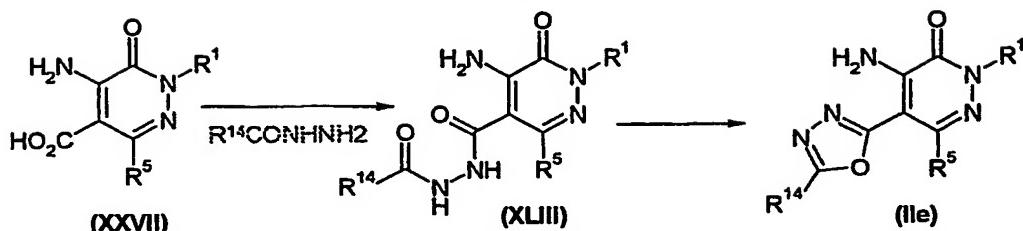
La condensación de derivados hidroxialquílicos de fórmula (XXXIX), en los que 10  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un alcohol de fórmula  $R^{13}OH$ , en el cual  $R^{13}$  es alquil o aril, mediante métodos conocidos per se, e.g. V. Dal Piaz et al. Eur. J. Med. Chem. 1991, 32, 1173, da lugar a los compuestos de fórmula (XLI).

15 La deshidratación de los derivados hidroxialquílicos de fórmula (XXXIX), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, mediante métodos conocidos per se, e.g. V. Dal Piaz et al. Eur. J. Med. Chem. 1991, 32, 1173, da lugar a los compuestos de fórmula (XL).

20 La reducción de los derivados alquenílicos de fórmula (XL), en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^{10}$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, mediante métodos conocidos per se, e.g. V. Dal Piaz et al. Eur. J. Med. Chem. 1991, 32, 1173, da lugar a los compuestos de fórmula (XLII).

Según otro aspecto de la presente invención algunos compuestos 25 específicos de fórmula (II) y en particular los de fórmula (IIe) se puede obtener tal y como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8

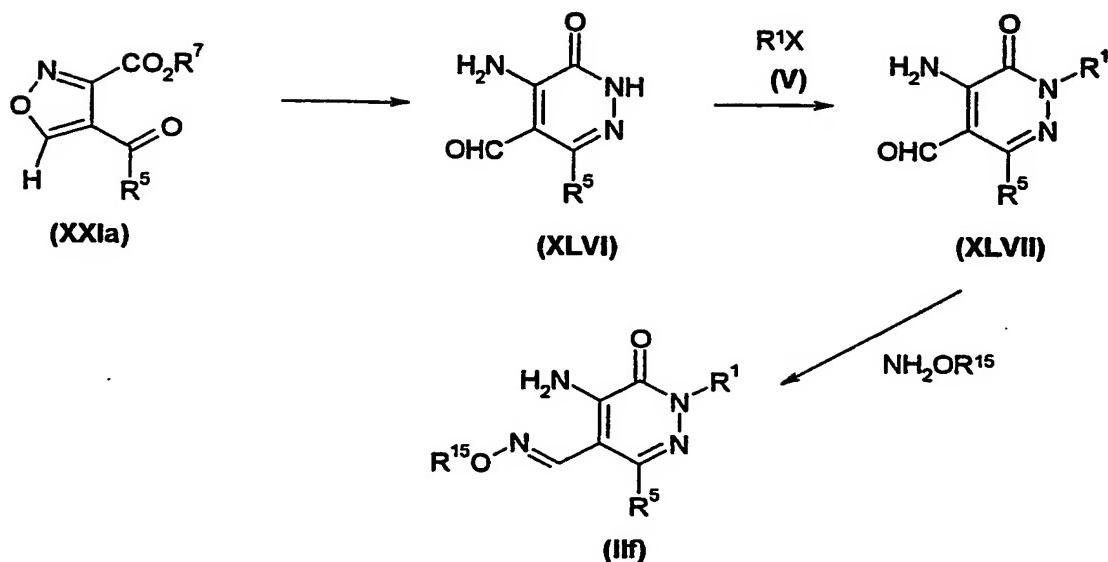


5 La activación de los ácidos 5-amino-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílicos (XXVIII), en los que  $R^1$  y  $R^5$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con cloruro de tionilo, seguida de la reacción con una hidrazida de fórmula  $R^{14}CONHNH_2$ , en la que  $R^{14}$  es un grupo alquilo o arilo, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo P. H. J. Carlsen et 10 al., *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 805, da compuestos de fórmula (XLIII).

La deshidratación de los compuestos de fórmula (XLIII), en los que  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^{14}$  son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, por procedimientos ya conocidos, por ejemplo, A. P. Grekov et al., *J. Gen. Chem. USSR (Engl Transl)* 1959, 29, 3054, da 4-amino-5-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-2H-pirimidazin-3-onas de fórmula (IIe)

Según otro aspecto de la presente invención algunos compuestos específicos de fórmula (II) y en particular los de fórmula (IIIf) se pueden obtener tal 20 y como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9



La reacción de isoxazoles de fórmula (XXIa), en los que R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son tal y

- 5 como se han definido anteriormente en la presente memoria, con hidrazina, siguiendo procedimientos ya conocidos, por ejemplo, V. Dal Piaz et al. *Heterocycles* 1991, 32, 1173, da 5-amino-6-oxo-1,6-dihdropiridazina-4-carbaldehídos de fórmula (XLVI).
- 10 La reacción posterior de los 5-amino-6-oxo-1,6-dihdropiridazina-4-carbaldehídos de fórmula (XLVI), en los que R<sup>5</sup> es tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con un agente de alquilación de fórmula (V), en la que R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria y X es a grupo saliente, como por ejemplo un átomo de cloro o de bromo
- 15 o un grupo metanosulfonato, p-toluenosulfonato o bencenosulfonato por procedimientos ya conocidos, por ejemplo V. Dal Piaz et al. *Drug Des. Discovery* 1996, 14, 53; o condensación con un alcohol de fórmula R<sup>1</sup>OH en la que R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente en la presente memoria en presencia de trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato por procedimientos ya conocidos, por
- 20 ejemplo O. Mitsunobu et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 679; da 5-amino-6-oxo-1,6-dihdropiridazina-4-carbaldehídos de fórmula (XLVII).

La condensación de 5-amino-6-oxo-1,6-dihdropiridazina-4-carbaldehídos

de fórmula (XVLII), en los que R<sup>1</sup>, y R<sup>5</sup> son tal y como se han definido anteriormente en la presente memoria, con O-alquilhidroxilaminas de fórmula NH<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, en las que R<sup>15</sup> es un grupo alquilo, siguiendo procedimientos ya conocidos, por ejemplo, D. Heil et al.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3430, da O-5 alquilogoximas de 5-amino-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carbaldehído de fórmula (XVIIIIL).

Cuando los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, ya definidos, son susceptibles de sufrir una reacción química en las condiciones de los procedimientos descritos 10 anteriormente en el presente memoria descriptiva o son incompatibles con dichos procedimientos, se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica común, véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en 'Protective Grupos in Organic Chemistry', 3<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons (1999). Puede que la desprotección sea la última etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula 15 (I).

Los compuestos de fórmulas (IV), (VI), (IX), (X), (XI), (XV), (XVIII), (XIX), (XX) y (XXX) son compuestos conocidos o se pueden preparar por analogía con procedimientos conocidos.

20

### ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

#### **Procedimiento de Ensayo con PDE4**

25 Se resuspendieron en DMSO los compuestos que se iban a ensayar a una concentración inicial de 1 mM. Los compuestos se ensayaron a diferentes concentraciones, desde 10 µM hasta 10 pM, para calcular una IC<sub>50</sub>. Estas diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes del ensayo. En estos 30 casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

Se vertieron diez microlitros de los compuestos diluidos en una placa de ensayo de "unión reducida". A cada pocillo se añadieron ochen̄a microlitros de la mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, y [3H]-AMPc 15 nM. La reacción se inició añadiendo diez microlitros de una disolución que contenía PDE4. Después, la placa se incubó, con agitación, durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción se detuvo con 50 microlitros de perlas de SPA, y se dejó incubar la reacción durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad usando instrumentación estándar.

10

La mezcla de reacción se preparó añadiendo 90 ml de H<sub>2</sub>O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (Tris 500 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 83 mM, EGTA 17 mM), y 40 microlitros [3H]-AMPc 1 µCi/µL. La disolución de perlas de SPA se preparó añadiendo 500 mg a 28 ml de H<sub>2</sub>O para una concentración final de 20 mg/ml de perlas y sulfato de zinc 18 mM.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

| No | HPDE4B o Cl <sub>50</sub><br>PDE4 (nM) |
|----|--|
| 7  | 3,9                                    |
| 13 | 5,4                                    |
| 15 | 13                                     |
| 18 | 22                                     |
| 21 | 13                                     |
| 26 | 0,48                                   |
| 33 | 18                                     |
| 35 | 1,1                                    |
| 36 | 89                                     |
| 50 | 3,9                                    |
| 57 | 9,8                                    |

En la Tabla 1 se puede observar que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes de la fosfodiesterasa 4 (PDE 4). Los derivados preferidos de la piridazin-3(2H)-ona de la invención poseen un valor de  $\text{IC}_{50}$  para inhibir la PDE4 5 (determinado según se ha definido anteriormente) menor de 100 nM, preferiblemente menor de 50 nM y, más preferiblemente, menor de 30 nM. Los compuestos también son capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias, como por ejemplo, TNF $\alpha$ .

10 Por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como enfermedades o afecciones en las que el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE 4 suponga una ventaja. Estas patologías incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis reumatoide, osteoartritis, 15 osteoporosis, trastornos de la formación ósea, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injertos, trastornos gastrointestinales, como por ejemplo enfermedad del intestino irritable, colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos y 20 enfermedades de la piel, como por ejemplo dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. También se pueden usar para mejorar la función cerebrovascular así como en el tratamiento otras enfermedades relacionadas con el SNC, como por ejemplo demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agentes nootrópicos.

25

Los compuestos de la presente invención son también beneficiosos cuando se administran combinados con otros fármacos, como por ejemplo esteroides y agentes inmunsupresores, como por ejemplo ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de células T. En este caso, la 30 administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo, de esta manera, la aparición de efectos secundarios

no deseados relacionados con los esteroides y los inmunosupresores.

- Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriores) los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear, después 5 del tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos de erosión y ulcerogénicos inducidos por diversos agentes etiológicos, como por ejemplo fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), estrés, amoniaco, etanol y ácidos concentrados. ....
- 10 Se pueden usar en solitario o combinados con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pilori, esofagitis y enfermedad de reflujo gastro-esofágico. ....
- 15 También se pueden usar en el tratamiento de situaciones patológicas en las que el daño celular o tisular se produce mediante condiciones como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos dichos efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de la oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se 20 añaden los compuestos de la invención para conservar disoluciones en las que se pretende almacenar órganos o fluidos de transplante como por ejemplo sangre o esperma. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas. ....
- 25 Según esto, los derivados de piridazin-3(2H)-ona de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad 30 eficaz de un derivado de piridazin-3(2H)-ona de la invención. ....

Los resultados de la tabla I muestran que los compuestos de fórmula (I)

son inhibidores potentes de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y son útiles, por lo tanto, en el tratamiento o prevención de afecciones, enfermedades y trastornos patológicos que se sabe que pueden mejorar por la inhibición de PDE4, como por ejemplo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, 5 dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros fármacos que se sabe que son eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, combinados con esteroides, agentes 10 inmunosupresores, bloqueadores del receptor de células T y/o fármacos antiinflamatorios para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Según esto, otra realización de la invención es el uso de los compuestos 15 de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones, enfermedades y trastornos patológicos que se sabe que pueden mejorar por la inhibición de PDE4, así como un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece una afección o enfermedad patológica que puede mejorar por la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho 20 sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de piridazin-3(2H)-ona de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, junto 25 con un excipiente aceptable farmacéuticamente como por ejemplo un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si la dilución se ha hecho antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para 30 administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el

compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención se conocen bien *per se* y los excipientes que se usan realmente dependen, entre otros, del procedimiento de administración de las composiciones pretendido.

5

Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de comprimidos, comprimidos de liberación prolongada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, disoluciones para inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas, como por ejemplo mezclas, elixires, jarabes 10 o suspensiones, conteniendo todos ellos el compuesto de la invención; dichas preparaciones se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las 15 composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida concebida para uso oral puede estar en forma de 20 disoluciones o suspensiones. Las disoluciones pueden ser disoluciones acuosas de una sal u otro derivado soluble del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo de la invención insoluble o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, con agua, junto con un agente de suspensión o un 25 agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que se pueden secar o no por congelación y que se pueden disolver en un medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido apropiado para 30 inyección parenteral.

Las composiciones para administración tópica pueden estar en forma de

ungüentos, cremas o lociones, conteniendo todas ellas el compuesto de la invención; dichas preparaciones se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica.

5 Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 10-600 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

.....  
.....

10 La presente invención se ilustra en mayor medida mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos sólo son ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

.....  
.....

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se utilizan en la misma se ilustra mediante los siguientes Ejemplos (incluyendo los Ejemplos de Preparaciones (Preparaciones 1 a 33)) que no limitan, de ninguna manera, el alcance de la invención.

.....  
.....  
.....

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  se registraron con un espectrómetro Varian Gemini 300.

.....  
.....  
.....

20 Los espectros de Masa de Baja Resolución ( $m/z$ ) se registraron con un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ESI.

Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Perkin Elmer DSC-7.

25 Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Aguas 2690 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 10 mm, 3,5 mM). La fase móvil fue ácido fórmico (0,4 mL), amoniaco (0,1 mL), metanol (500 mL) y acetonitrilo (500 mL) (B) y ácido fórmico (0,46 mL), amoniaco (0,115 mL) y agua (1000 mL) (A): inicialmente, del 0% al 95% de B en 20 min, y después 4 min. Con un 95% de B. El tiempo de reequilibrio entre dos inyecciones fue de 5 min. La velocidad de flujo fue de 0,4 mL/min. El volumen de inyección fue de 5 microlitros.

Se recogieron los cromatogramas de conjunto de diodos a 210 nM.

### EJEMPLOS DE PREPARACIONES

5

#### PREPARACIÓN 1

##### **5-Acetyl-4-[(3-chlorophenyl)amino]-2-ethyl-6-phenylpyridazin-3(2H)-one**

A una disolución agitada de 5-acetyl-2-ethyl-4-nitro-6-phenylpyridazin-3(2H)-one (100 mg, 0,34 mmol) (Dal Piaz, V et al, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) en 10 etanol (2 mL), se añadió, de una sola vez, 3-cloroanilina (132 mg, 1,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y el producto final se recogió por filtración y se lavó con etanol y dietileter dando el compuesto del título (rendimiento del 65%).

p.f. 189,0-190,6°C.

15 δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,34 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 9,05 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 2

##### **5-Amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihdropyridazine-4-carbaldehyde**

20 Se agitó una mezcla de 5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihdropyridazine-4-carbaldehyde (Dal Piaz, V., Ciciani, G, Giovannoni, M.P., *Heterocycles*, 1991, 32, 1173-9) (258 mg, 1,2 mmol), bromuro de etilo (294 mg, 2,7 mmol) y carbonato potásico anhidro (240 mg, 2,4 mmol) en DMF anhidro (5 mL) a 85° C durante 2 h. Se añadió agua fría (25 mL) y el precipitado se recogió por filtración dando el 25 producto del título (90%).

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 4,27 (m, 2H), 6,95 (sa, 2H), 7,48 (m, 5H), 9,75 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 3

30 **O-methyl-oxime de 5-amino-1-ethyl-6-oxo-3-phenyl-1,6-dihydro-pyridazine-4-carbaldehyde**

Se trató una suspensión del compuesto del título de la Preparación 2

(121 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5mL) con a disolución de clorhidrato de metoxilamina (50 mg, 0,6 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 mg, 0,6 mmol) en agua (10 mL). Después, se añación ácido acético (0,5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. La dilución con agua helada dio el producto de reacción que se aisló 5 por filtración (rendimiento del 98%).

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 6,65 (sa, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,90 (sa, 1H), 7,95 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 4

10       **Éster metílico del ácido 5-amino-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

A una disolución agitada de 4-fenil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (330 mg, 1,55 mmol) (V. Dal Piaz et al., Heterocycles, 1991, 32(6), 1173) en metanol (15 mL), se añadió piperidina (0,4 mL) y la mezcla se sometió a reflujo 15 durante 1h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua. El sólido así formado se aisló por filtración y se secó dando el producto del título (rendimiento del 70%).

δ(CDCl<sub>3</sub>): 3,49 (s, 3H), 7,02 (sa, 2H), 7,38 (s, 5H).

20       PREPARACIÓN 5

**Éster metílico del ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

A una disolución agitada del compuesto del título de la Preparación 4 (245 mg , 1 mmol) en dimetilformamida seca (3 mL), se añadieron carbonato 25 potásico (276 mg, 2 mmol) y bromuro de etilo (0,150 mL, 2 mmol) y la mezcla final se agitó a 85°C durante 2 horas. Entonces se vertió en agua helada. El sólido así formado se aisló por filtración y se secó dando el producto del título (95%).

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (t, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,38 (s, 5H).

30

#### PREPARACIÓN 6

**Ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

Se agitó una disolución del producto del título de la Preparación 5 (464 mg, 1,7 mmol) en una mezcla de NaOH 6N (7 mL) y EtOH (10 mL) a la temperatura de reflujo durante 1,5 h. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo así obtenido se diluyó con agua y se acidificó con HCl 6N. El sólido así formado se filtró y se lavó con agua dando el producto deseado (75%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,40 (s, 5H).

### PREPARACIÓN 7

#### **5-Amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxamida**

Se calentó una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 6 (337 mg, 1,3 mmol) en claruro de tionilo (5 mL) a 60°C durante 1 hora. Después se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió amoniaco (disolución acuosa al 33%, 7 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido así formado se filtró, se lavó con agua y se secó dando el producto deseado (60%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,23 (c, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,46 (s, 5H).

### PREPARACIÓN 8

#### **5-Amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidro-piridazina-4-carbonitrilo**

El producto del título de la Preparación 7 (186 mg, 0,72 mmol) se suspendió en POCl<sub>3</sub> (5 mL) y la mezcla se agitó a 50-60°C durante 1h. Después, se dejó enfriar y se añadió agua helada, con cuidado. El sólido así formado se aisló por filtración y se secó dando el producto deseado (80%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 4,26 (c, 2H), 7,40-7,78 (m, 5H).

### PREPARACIÓN 9

#### **Éster etílico del ácido 4-(4-fluorobenzoil)-isoxazole-3-carboxílico**

A una disolución fría (0 °C) y agitada de etóxido sódico (884 mg , 13 mmol), se añadió 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropionaldehído (Baram, S. G.; Shkurko, O. P.; Mamaev, V. P. Seriya Khimicheskikh Nauk 1983, 2, 111-17) (2,16 g, 13 mmol) en etanol anhidro (20 mL). Después, se añadió gota a gota una disolución

de acetato de cloro(hidroximino) de etilo (2g, 13,3 mmol) en etanol anhidro (10 mL) durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con agua fría. Finalmente, el producto del título se aisló por filtración y se secó (58%).

5          $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (t, 3H), 4,34 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,80 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 10

##### **4-(4-Fluorofenil)-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

10         Se agitó una mezcla del compuesto del título de la Preparación 9 (0,526 g; 0,2 mmol), ácido polifosfórico (4 g), hidrato de hidrazina (0,25 g, 5 mmol) y etanol (4mL) a 80°C durante 6 horas. Después, se dejó enfriar y se añadió agua helada. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó dando el compuesto deseado (67%).

15          $\delta$ (DMSO-d6): 7,37 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 10,29 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

#### PREPARACIÓN 11

##### **Éster metílico del ácido 5-amino-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílico**

20         Se obtuvo como un sólido (88%) a partir del compuesto del título de la Preparación 10 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 4.

25          $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 3,52 (s, 3H), 7,04-7,46 (m, 4H).

#### PREPARACIÓN 12

##### **Éster metílico del ácido 5-amino-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílico**

30         Se obtuvo como un sólido (96%) a partir del compuesto del título de la Preparación 11 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 5.

30          $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,34 (m, 2H).

PREPARACIÓN 13**Ácido 5-amino-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

Se obtuvo como un sólido (67%) a partir del compuesto del título de la  
 5 Preparación 12 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
 6.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (t, 3H), 4,05 (c, 2H), 7,05-7,80 (m, 4H), 13,00 (s, 1H).

PREPARACIÓN 14**5-Amino-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxamida**

Se obtuvo como un sólido (79%) a partir del compuesto del título de la  
 Preparación 13 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
 7.

15  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 7,16 (m,  
 2H), 7,52 (m, 2H).

PREPARACIÓN 15**5-Amino-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carbonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (61%) a partir del compuesto del título de la  
 Preparación 14 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
 8.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 4,26 (c, 2H), 7,18-7,85 (m, 4H).

25

PREPARACIÓN 16**Éster etílico del ácido 4-(3-Fluorobenzoil)-isoxazol-3-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido (rendimiento del 52%)  
 partiendo de 3-(3-fluorofenil)-3-oxo-propionaldehído (Baram, S. G.; Shkurko, O.  
 30 P.; Mamaev, V. P. Seriya Khimicheskikh Nauk 1983, 2, 111-17) y acetato de  
 cloro(hidroximino) de etilo en presencia de etóxido sódico, usando el  
 procedimiento experimental descrito en la Preparación 9.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (t, 3H), 4,35 (c, 2H), 7,30-7,70 (m, 4H), 8,83 (s, 1H).

### PREPARACIÓN 17

#### **4-(3-Fluorofenil)-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

5 Se obtuvo como un sólido (71%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 16 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
10.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,20-7,60 (m, 4H), 9,35 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

10 PREPARACIÓN 18

#### **Éster metílico del ácido 5-amino-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

15 Se obtuvo como un sólido (73%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 17 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
4.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 3,51 (s, 3H), 6,90-7,60 (m, 4H).

### PREPARACIÓN 19

#### **Éster metílico del ácido 5-amino-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

20 Se obtuvo como un sólido (95%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 18 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
5.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (t, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,00-7,43 (m, 4H).

25 PREPARACIÓN 20

#### **Ácido 5-amino-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico**

30 Se obtuvo como un sólido (73%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 19 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
6.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (t, 3H), 4,07 (c, 2H), 7,00-7,80 (m, 4H), 13,00 (s, 1H).

**PREPARACIÓN 21****5-Amino-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxamida**

Se obtuvo como un sólido (60%) a partir del compuesto del título de la  
 5 Preparación 20 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
 7.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 5,00 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,00-7,55  
 (m, 4H).

**PREPARACIÓN 22****5-Amino-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carbonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (80%) a partir del compuesto del título de la  
 Preparación 21 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación  
 15 8.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 4,26 (c, 2H), 7,10-7,55 (m, 4H).

**PREPARACIÓN 23****5-Acetyl-4-amino-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

20 Se agitó una mezcla de 6-etil-3-metil-4-fenilisoxazolo[3,4-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (Dal Piaz, V et al, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1417) (2,0 g, 7,83 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (400 mg) en etanol (400 mL) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 200 KPa durante 3 h. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título  
 25 (rendimiento del 98%).

p.f. 150,8-152,7°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 1,67 (sa, 2H), 1,78 (s, 3H), 4,26 (c, 2H), 7,45 (s, 5H).

**PREPARACIÓN 24****4-Amino-5-(2-bromoacetil)-2-etil-6-fenil-2*H*-piridazin-3-ona**

A una disolución del compuesto del título de la Preparación 23 (205 mg,

0,8 mmoles) en ácido acético anhidro (2,5 mL) en presencia de HBr al 47% (0,4 mL), se añadió gota a gota una disolución de Br<sub>2</sub> (41 µL, 0,8 mmol) en ácido acético anhidro (1,5 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora y después se trató con agua helada. El sólido así formado se recogió por filtración y se purificó 5 por recristalización en etanol dando el producto del título (88%).

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,26 (c, 2H), 7,50 (s, 5H).

### PREPARACIÓN 25

#### **4-Amino-2-etil-5-(2-metiltiazol-4-il)-6-fenil-2H-piridazin-3-ona**

10 A una suspensión del compuesto del título de la Preparación 24 (219 mg, 0,65 mmol) en etanol (5 mL), se añadió tioacetamida (50 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas dando el producto deseado después de un tratamiento con hielo y agua y filtration (rendimiento del 80%).

15 δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 7,42 (m, 5H).

### PREPARACIÓN 26

#### **4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(2-feniltiazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (80%) a partir del compuesto del título de la 20 Preparación 24 usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 25.

δ(CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (t, 3H), 4,32 (c, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,36 (s, 5H), 7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H).

25 PREPARACIÓN 27

#### **3-[(2-Dimetilamino)vinil]-6-etil-4-fenilisossazolo[3,4-d]-piridazin-6(7H)-ona**

Se agitó una mezcla de 3-metil-6-etil-4-fenilisossazolo[3,4-d]-piridazin-6(7H)-ona (Dal Piaz, V et al, J. Med. Chem. 1997, 40, 1417) (0,3 g, 1,17 mmol) y 30 N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,5 mL) a 100°C durante 4 horas. Tras enfriar el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y se secó dando el compuesto del título (63%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 2,80 (s, 6H), 4,20 (c, 2H), 7,50 (m, 7H).

### PREPARACIÓN 28

#### **4-Amino-2-etil-6-fenil-5-(2H-pirazol-3-il)-2H-pirimidazin-3-ona**

5 Una suspensión del compuesto del título de la Preparación 27 (150 mg , 0,5 mmol) en etanol (3mL) e hidrato de hidrazina (0,75 mL, 24 mmol) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y se secó (88%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 5,80 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H), 7,60

10 (sa, 2H).

### PREPARACIÓN 29

#### **4-Amino-2-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-6-fenil-2H-pirimidazin-3-ona**

A una disolución agitada del compuesto del título de la Preparación 28  
15 (197 mg , 0,70 mmol) en dimetilformamida seca (3 mL), se añadió carbonato potásico (193 mg, 1,4 mmol) y yoduro de metilo (87  $\mu$ L, 1,4 mmol) y la mezcla final se agitó a 85°C durante 3 horas. Entonces se vertió en agua helada. El sólido así formado se aisló por filtración y se secó dando el producto del título (rendimiento del 57%).

20  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,43 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 5,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (s, 5H).

### PREPARACIÓN 30

#### **N'-acetil-hidrazida del ácido 5-amino-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílico**

Se calentó una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 6 (337 mg, 1,3 mmol) en 5 mL de cloruro de tionilo a 60°C durante 1 hora. Después, se dejó enfriar y disolvente se eliminó a presión reducida. El producto así formado se disolvió en dioxano anhidro (8mL) y se añadió hidracida acética 30 (259 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El producto de reacción se recogió por filtración y se secó (rendimiento del 90%).

$\delta$ (DMSO): 1,35 (t, 3H), 1,97 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,17 (sa, 2H), 7,30-7,60

12

(m, 5H), 10,28 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

### PREPARACIÓN 31

#### **4-Amino-2-etil-5-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-fenil-2H-piridazin-3-**

5      ona

Se suspendió una suspensión del compuesto del título de la Preparación 30 (220 mg, 0,7 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (3,5 mL) y se agitó a 60°C durante 5 h. El tratamiento cuidadoso con hielo y agua y filtración dio el producto deseado (57%).

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,47 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 7,30-7,46 (m, 5H).

10

### PREPARACIÓN 32

#### **2-Etil-6-fenil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona**

Se calentó una mezcla de ácido  $\gamma$ -oxobenzenobutanoico (20,0 g, 0,112 mol), oxalato de etilhidrazina (16,8 g, 0,112 mol), y acetato sódico (33,6 g, 0,247 mol) en 240 ml de etanol a reflujo durante 7 horas. Se eliminó el etanol y el residuo se trató con agua. La masa semisólida se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato sódico anhídrico y se evaporó. El aceite obtenido (22,9 g) se purificó por tratamiento con etiléter dando el compuesto del título (rendimiento del 64 %).

20       $\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,25 (t, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,90 (c, 2H), 7,40 (m, 3H),  
7,75 (m, 2H).

### PREPARACIÓN 33

#### **2-Etil-6-fenil-2H-piridazin-3-ona**

25      Se añadió bromo (13,17 g, 0,082 moles) gota a gota a una disolución del producto del título de la Preparación 32 (14,5 g, 0,072) en 280 ml de ácido acético glaciar calentado a 90 °C. Después de la adición, la disolución se agitó a 90 °C durante una hora más. Se eliminó el ácido acético y el residuo se trató con NaOH 2N y se extrajo con cloruro de metíleno. La fase orgánica se lavó con agua y  
30 salmuera, se secó en sulfato sódico anhídrico y se evaporó. El aceite obtenido solidificó en el congelador dando el compuesto del título (98%).

LRMS: m/Z 201 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (m, 2H).

### PREPARACIÓN 34

#### 5      **4-Amino-2-etil-6-fenil-2H-pirimidazin-3-ona**

Se calentó una mezcla del producto del título de la Preparación 33 (7,0 g, 0,035 mmol) y monohidrato de hidrazina (210 ml) a reflujo durante 24 horas. Se añadió una cantidad adicional de hidrato de hidracina (200 ml) y se mantuvo el reflujo durante 24 horas más. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (400 mL). La suspensión se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó en el horno de vacío, dando el compuesto del título (85%).

LRMS: m/Z 216 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,72 (m, 2H).

15

### PREPARACIÓN 35

#### **2-Etil-6-piridin-3-il-2H-pirimidazin-3-ona**

Se añadió 3-acetilpiridina (4,55 ml, 0,042 mol) a una disolución fría de ácido glioxílico (3,8 g, 0,042 mol) y carbonato potásico (11,3 g, 0,080 mol) en agua (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se enfrió en hielo. Se añadió ácido acético (17,5 ml, 0,290 mol), seguido de oxalato de etilhidrazina (7,51 g, 0,050 mol). La disolución se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió en hielo. Se añadió carbonato potásico a pH 7 y la disolución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se evaporó y el aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del título (49 %).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

30

### PREPARACIÓN 36

#### **4-Amino-2-etil-6-piridin-3-il-2H-pirimidazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (71%) a partir del compuesto del título de la

Preparación 35 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 34.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

5

### PREPARACIÓN 37

#### **2-Metil-6-piridin-3-il-2H-pirimidazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (36%) a partir de 3-acetilpiridina, ácido glicoxílico y metilhidrazina usando el procedimiento experimental descrito en la

10 Preparación 35.

LRMS: m/Z 188 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 3,90 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

15

### PREPARACIÓN 38

#### **4-Amino-2-metil-6-piridin-3-il-2H-pirimidazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (53%) a partir del compuesto del título de la Preparación 37 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 34.

20

LRMS: m/Z 203 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 3,90 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

### PREPARACIÓN 39

#### **2-Etil-6-piridin-4-il-2H-pirimidazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (38%) a partir de 4-acetilpiridina, ácido glicoxílico y oxalato de etilhidrazina usando el procedimiento experimental descrito en la Preparación 35.

LRMS: m/Z 202 (M+1)<sup>+</sup>.

30

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,70 (m, 2H).

## PREPARACIÓN 40

### **4-Amino-2-etil-6-piridin-4-il-2H-piridazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (74%) a partir del compuesto del título de la Preparación 39 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la 5 Preparación 34.

LRMS: m/Z 217 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,20 (t, 3H), 4,00 (c, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

## 10 PREPARACIÓN 41

### **6-(3-Clorofenil)-2H-piridazin-3-ona**

Se calentó una mezcla agitada de ácido glicoxílico (4,0 g, 0,054 moles) y 3-cloroacetofenona (25,06g, 0,162 moles) a 105 °C durante 2 horas, después se dejó enfriar a 40 °C y se añadió agua (60 ml) seguida de NH<sub>4</sub>OH ac. conc. a pH 8.

15 La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x25ml) para recuperar la 3-cloroacetofenona. La disolución amoniacal se agitó con monohidrato de hidrazina (2,70 g, 0,054 moles) y se calentó a reflujo durante 8 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua dando el compuesto del título (49 %).

LRMS: m/Z 207 (M+1)<sup>+</sup>.

20  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 7,00 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

## PREPARACIÓN 42

### **6-(3-Clorofenil)-2-etil-2H-piridazin-3-ona**

Se añadió gota a gota bromoetano (18,31 g, 0,168 mol), en atmósfera de 25 nitrógeno, a una disolución de 6-(3-clorofenil)-2H-piridazin-3-ona (4,96 g, 0,024 mol) y carbonato potásico (19,90 g, 0,144 mol) en N,N-dimetilformamida (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se añadieron agua (150 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato sódico anhidro y se evaporó. El aceite 30 obtenido solidificó en el horno de vacío dando el compuesto del título (96%).

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

**PREPARACIÓN 43**

**4-Amino-6-(3-clorofenil)-2-etil-2H-piridazin-3-one**

Se obtuvo como un sólido (25%) a partir del compuesto del título de la

- 5 Preparación 42 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la  
Preparación 34.

LRMS: m/Z 250 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,35 (m,  
2H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (s, 1H).

10

**PREPARACIÓN 44**

**6-(6-Metilpiridin-3-il)-2H-piridazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (37%) a partir de 3-acetil-6-metilpiridina, ácido

gioxílico y monohidrato de hidrazina usando el procedimiento experimental

- 15 descrito en la Preparación 35.

LRMS: m/Z 188 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,40 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,75  
(s, 1H), 13,10 (s, 1H).

20

**PREPARACIÓN 45**

**2-Etil-6-(6-metilpiridin-3-il)-2H-piridazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (57%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 44 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la  
Preparación 42.

25

LRMS: m/Z 216 (M+1)<sup>+</sup>

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,15 (t, 3H), 2,50(s, 3H), 4,10 (c, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (m,  
1H), 8,05 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 9,00 (s, 1H).

**PREPARACIÓN 46**

**4-Amino-2-etil-6-(6-metilpiridin-3-il)-2H-piridazin-3-ona**

Se obtuvo como un sólido (54%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 45 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la

Preparación 34.

LRMS: m/Z 231 (M+1)<sup>+</sup>

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,30 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 6,60 (sa, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,80 (s, 1H).

5

PREPARACIÓN 47

**Éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-5-metil-isoxazole-3-carboxílico**

A una disolución enfriada en hielo de sodio metálico (0,73 g, 31,7 mmol)

- 10 en etanol puro (67 mL) se añadió, gota a gota, 1-(4-metoxifenil)-butano-1,3-diona (Popic,V.V. et al., Synthesis 1991 (3), 195) (5,5 g, 28,6 mmol) en 20 mL de etanol, y la mezcla se agitó a 0° C durante 15 min. Se añadió, gota a gota, una disolución de acetato de cloro(hidroximino) de etilo (4,34 g, 28,6 mmol) en etanol puro (12 mL) y la mezcla final se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente 15 durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo así obtenido se suspendió en acetato de etilo, se lavó con una disolución de bicarbonato sódico al 4%, agua y salmuera, se secó y se concentró dando un aceite amarillento que se purificó por cromatografía en columna (n-Hex/EtOAc 9:1 a 1:1) dando el compuesto del título (rendimiento del 63%) como un aceite 20 amarillo.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,18 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

PREPARACIÓN 48

**4-(4-Metoxi-fenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

Se añadió gota a gota monohidrato de hidrazina (1,51 g, 29,6 mmol) a una disolución del compuesto del título de la Preparación 47 (5,22 g, 18 mmol) en etanol seco (38 mL) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche. Después de enfriar con un baño de hielo, se formó un precipitado que se recogió 30 por filtración y se lavó con dietiléter dando el compuesto del título (rendimiento del 91%) como un sólido blanco.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,54 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

LRMS (m/z): 258 (M+1)<sup>+</sup>.

#### PREPARACIÓN 49

##### **6-Etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

5 A una suspensión del compuesto del título de la Preparación 48 (3,4 g, 13,2 mmol) y carbonato potásico anhídrico (5,48 g, 39,7 mmol) en dimetilformamida seca (50 mL) se añadió bromuro de etilo (4,3 g, 39,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo así obtenido se diluyó con agua (250 mL), se 10 extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró dando el compuesto del título (rendimiento del 79%) como un sólido amarillo.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,30 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (c, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

LRMS (m/z): 286 (M+1)<sup>+</sup>.

15

#### PREPARACIÓN 50

##### **5-Acetyl-4-amino-2-ethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-2H-pyridazin-3-one**

Se agitó una mezcla del compuesto del título de la Preparación 49 (2,98 g, 10,4 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (0,6 g) en etanol (500 mL) en 20 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 200 KPa durante 3 h. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título (rendimiento del 84%).

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,29 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (c, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,35 (d, 2H).

25

#### PREPARACIÓN 51

##### **4-Amino-2-ethyl-6-(4-hydroxy-phenyl)-2H-pyridazin-3-one**

Una disolución agitada del compuesto del título de la Preparación 50 (0,96 g, 3,3 mmol) en 0,7 mL de HBr (48% en agua) se calentó a 130 °C durante 30 toda la noche. El sólido resultante se suspendió en agua (50 mL) y después se basificó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 4% hasta pH=8-9. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato sódico anhídrico y el

disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 60%).

δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,30 (t, 3H), 4,10 (c, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

5 LRMS (m/z): 232 (M+1)<sup>+</sup>.

### PREPARACIÓN 52

#### **4-Amino-2-etil-6-(4-metoxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona**

A una disolución del compuesto del título de la Preparación 51 (0,4 g,

10 1,73 mmol) en metiletilcetona (17,3 mL), se añadieron carbonato potásico (0,48 g, 3,46 mmol) y sulfato de dimetilo (0,12 g, 0,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho Biotage® C-18 en fase inversa (agua (acetato de amonio 0,1M)/acetonitrilo 95:5 a 5:95) 15 dando el compuesto del título como un sólido (rendimiento del 59%).

LRMS (m/z): 246 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 8,40 min.

### PREPARACIÓN 53

#### **3-Metoxi-6-fenil-piridazina**

Se desgasificó una mezcla de 3-cloro-6-metoxi-piridazina (4,0 g, 27,7 mmol) y ácido fenilborónico (5,1 g, 41,6 mmol) en tolueno (160 mL) y se añadieron tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (960 mg, 0,83 mmol) y carbonato sódico 2M (29,3 mL, 58,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 h, después se enfrió y la fase orgánica se lavó con NaOH 2M (75 mL), se secó en sulfato magnésico y el disolvente se eliminó a presión reducida dando un sólido que se sometió a cromatografía en columna (n-Hex/EtOAc 9:1 a 1:1) dando el compuesto del título (rendimiento del 74%) como un sólido blanco.

30 δ(CDCl<sub>3</sub>): 4,18 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,00 (dd, 2H).

## PREPARACIÓN 54

### **4-Yodo-3-metoxi-6-fenil-piridazina**

Se añadió n-BuLi (2,5M en hexanos, 2,27 mL, 5,67 mmol) THF frío (-50°C) anhidro (20 mL) en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,957, 0,8 g, 5,67 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución del compuesto del título de la Preparación 53 (0,5 g, 2,68 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 60 min. Después se añadió yodo (1,51 g, 5,94 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 90 min y después se calentó a la temperatura de reflujo. La mezcla se apagó con metanol y el yodo residual se destruyó con trisulfato sódico sat. (ac.). La mezcla se concentró a vacío, se dividió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó dando un aceite que se purificó por cromatografía en columna (n-Hex/EtOAc 4:1) dando el compuesto del título (rendimiento del 87%) como un aceite que cristalizó.

15                    $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 4,22 (s, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,96 (m, 2H), 8,29 (s, 1H).

## PREPARACIÓN 55

### **(3-Metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)fenilamina**

Se añadió una suspensión de acetato de paladio (II) (8 mg, 0,036 mmol), 20 se añadió BINAP (23 mg, 0,036 mmol) en tolueno (5 mL) en atmósfera de argón mediante una cánula a una mezcla del compuesto del título de la Preparación 54 (560 mg, 1,79 mmol), carbonato de cesio (2,92 g, 8,95 mmol) y anilina (200 mg, 2,15 mmol) en 12 mL de tolueno seco. La mezcla resultante se calentó a 120 °C en atmósfera de argón durante toda la noche. La mezcla se enfrió a la 25 temperatura de reflujo, se filtró a través de vidrio sinterizado y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 760 mg de un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 98:2 a 9:1) dando el compuesto del título (rendimiento del 87%) como un sólido amarillo.

30                    $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 4,27 (s, 3H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,91 (dd, 2H).

LRMS (m/z): 278 (M+1)<sup>+</sup>.

## PREPARACIÓN 56

### **6-Fenil-4-fenilamino-2H-piridazin-3-ona**

se pusieron en un tubo sellado, en atmósfera de argón, el compuesto del título de la Preparación 55 (200 mg, 0,72 mmol), NaI (433 mg, 2,89 mmol) y 5 acetonitrilo (3 mL). Entonces se añadió gota a gota trimetilclorosilane (314 mg, 2,89 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se apagó añadiendo agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavarían con tiosulfato sódico sat., salmuera y se secaron en sulfato sódico. La eliminación del disolvente a presión reducida dio 10 180 mg de un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  9:1) dando el compuesto del título (rendimiento del 38%) como un sólido blanco.

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$ : 7,18 (s, 1H), 7,25-7,60 (m, 8H), 7,78 (d, 2H), 8,80 (s, 1H).

LRMS (m/z): 264 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

15

## PREPARACIÓN 57

### **Éster etílico del ácido 5-metil-4-(4-metil-benzoil)-isoxazole-3-carboxílico**

Obtenido como un aceite amarillo (83%) a partir de 1-p-tolil-butano-1,3-diona (Popic,V.V. et al., *Synthesis* 1991 (3), 195) y acetato de cloro(hidroximino) de etilo, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 47.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1,10 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

25

## PREPARACIÓN 58

### **3-Metil-4-p-tolil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

Obtenido como un sólido amarillo (38%) a partir del compuesto del título de la Preparación 57 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 48. El producto final se recristalizó en acetona.

30

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,42 (d, 2H).

## PREPARACIÓN 59

**6-Etil-3-metil-4-p-tolil-6H-isoxazolo[3,4-d]piridazin-7-ona**

Obtenido como un sólido amarillo (89%) a partir del compuesto del título de la Preparación 58 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 49.

5        $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

LRMS (m/z): 270 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,60 min.

10      PREPARACIÓN 60

**5-Acetyl-4-amino-2-ethyl-6-p-tolyl-2H-pyridazin-3-one**

Obtenido como un sólido amarillo (91%) a partir del compuesto del título de la Preparación 59 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 50.

15        $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,28 (c, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

LRMS (m/z): 272 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,27 min.

20      PREPARACIÓN 61

**4-Amino-2-ethyl-6-p-tolyl-2H-pyridazin-3-one**

Obtenido como un sólido amarillo (48%) a partir del compuesto del título de la Preparación 60 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la Preparación 51. El producto final se recristalizó en metanol.

25        $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,32 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,15 (c, 2H), 6,50 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,75 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

LRMS (m/z): 202 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,07 min.

30      EJEMPLOS

**EJEMPLO 1 EJ03-203**

**4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

A una suspensión del compuesto del título de la Preparación 1 (70 mg, 0,19 mmoles) en metanol (2mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1 mmol), de una sola vez, a 0-5°C con agitación durante 15 min. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua helada y el producto se filtró (rendimiento del 85%).

LRMS: m/Z 370 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,4 min.

10      **EJEMPLO 2 EJ03-204**

**4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-metoxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

A una disolución del producto del título del Ejemplo 1 (111 mg, 0,3mmol mmol) en metanol (5 mL), se añadió PPA (600 mg) y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 120°C durante 10 h. Después, se dejó enfriar y se diluyó con agua.

15      El producto final se aisló por filtración (rendimiento del 96%).

LRMS: m/Z 384 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,2 min.

20      **EJEMPLO 3 EJ03-205**

**4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-vinilpiridazin-3(2H)-ona**

A una disolución del compuesto del título del Ejemplo 1 (185 mg, 0,5 mmol) en tolueno (8 mL), se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> adsorbido en gel de sílice (Chavetz et al., Synthetic Communications, 24, 2325, 1884) (400 mg), de una sola vez, durante 4 h a 80°C. Después, se filtró el gel de sílice y el residuo se lavó vigorosamente con acetona. Disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua helada. El producto final precipitó y se aisló por filtración (rendimiento del 63%).

LRMS: m/Z 351 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,5 min.

30

**EJEMPLO 4 EJ03-209**

**4-Anilino-2,5-dietil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se agitó una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 3 (67 mg, 0,19 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (50 mg) en etanol (10 mL) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y 400 KPa durante 2 h. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título 5 (rendimiento del 71%).

LRMS: m/Z 319 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,0 min.

#### EJEMPLO 5 EJ03-226

10 **5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehído O-metiloxima**

Se agitó una mezcla del compuesto del título de la Preparación 3 (50 mg, 0,18 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (56 mg, 0,36 mmol), acetato cúprico anhidro (49 mg, 0,27 mmol), trietilamina (50 µL, 0,36 mmol) y tamiz molecular 15 activado (xxxxx g, 4 Å) en diclorometano seco (6 mL), expuesta al aire, a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto final se purificó por cromatografía en columna (rendimiento del 43%).

LRMS: m/Z 382 (M+1)<sup>+</sup>.

20 Tiempo de Retención: 10,5 min.

#### EJEMPLOS 6-9

EJ03-269 **5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo**

25 EJ03-286 **1-Etil-5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo**

EJ03-298 **1-Etil-6-oxo-3-fenil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo**

30 EJ03-299 **5-[(4-Cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo**

Los compuestos de los títulos se sintetizaron a partir del compuesto del título de la Preparación 8 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el

procedimiento del Ejemplo 5. Los datos de ESI/EM y Tiempos de Retención HPLC se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

|          | EJEMPLO | ESI/MS m/e<br>(M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de<br>Retención (min) |
|----------|---------|----------------------------------|------------------------------|
| EJ03-269 | 6       | 351                              | 9,4                          |
| EJ03-286 | 7       | 347                              | 8,2                          |
| EJ03-298 | 8       | 371                              | 10,1                         |
| EJ03-299 | 9       | 342                              | 9,5                          |

## EJEMPLOS 10-12

EJ03-296      1-Etil-3-(4-fluorofenil)-5-[(4-(hidroximetil)fenil)amino]-6-

oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

EJ03-303      5-[(4-Cianofenil)amino]-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

EJ03-309      1-Etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

20

Los compuestos de los títulos se sintetizaron a partir del compuesto del título de la Preparación 15 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5. Los datos de ESI/EM y Tiempos de Retención HPLC se resumen en la Tabla 2.

25

Tabla 2

|          | EJEMPLO | ESI/MS m/e<br>(M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de<br>Retención (min) |
|----------|---------|----------------------------------|------------------------------|
| EJ03-296 | 10      | 365                              | 8,4                          |
| EJ03-303 | 11      | 360                              | 9,6                          |
| EJ03-309 | 12      | 389                              | 9,9                          |

### EJEMPLO 13 LAS38471

#### 1-Etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto del título de la Preparación 15 (300 mg, 5 1,16 mmol), 3-bromopiridina (0,134 mL, 1,39 mmol), carbonato potásico (320 mg, 2,32 mmol), yoduro de cobre (I) anhídrico (22 mg, 0,12 mmol) y N,N'-dimetiletilenodiamina (25 µL, 0,23 mmol) en dioxano seco (1,2 mL) se sometió a reflujo en atmósfera de argón durante 24 h. Despues, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se dividió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y disolvente se eliminó a presión reducida dando un producto bruto que se purificó por 10 cromatografía en columna (rendimiento del 12%).

LRMS: m/Z 336 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,28 (c, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,65 (m, 15 3H), 8,40 (s, 1H), 8,65 (sa, 2H).

### EJEMPLOS 14-16

#### C0073C04 1-Etil-3-(3-fluorofenil)-5-[(4-hidroximátil)fenil]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

20 EJ03-300 5-[(4-Cianofenil)amino]-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

EJ03-301 1-Etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo

25 Los compuestos de los títulos se sintetizaron a partir del compuesto del título de la Preparación 22 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5. Los datos de ESI/EM y Tiempos de Retención HPLC se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

|   | EJEMPLO | ESI/MS m/e<br>(M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de<br>Retención (min) |
|---|---------|----------------------------------|------------------------------|
| 5 | 0073C04 | 14                               | 365                          |
|   | J03-300 | 15                               | 360                          |
|   | J03-301 | 16                               | 389                          |
|   |         |                                  | 10,2                         |

## EJEMPLO 17 EJ03-263

10 4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (65%) a partir del compuesto del título de la Preparación 25 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

15 LRMS: m/Z 423 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,9 min.

## EJEMPLO 18 EJ03-285

20 4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)piridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (50%) a partir del compuesto del título de la Preparación 26 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

25 LRMS: m/Z 486 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,8 min.

## EJEMPLO 19 EJ03-250

30 4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

Se obtuvo como un sólido (73%) a partir del compuesto del título de la Preparación 28 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/z 406 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,5 min.

EJEMPLOS 20-21

- 5 EJ03-318 4-[[2-Etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzonitrilo  
EJ03-319 2-Etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona

10 Los compuestos de los títulos se sintetizaron a partir del compuesto del título de la Preparación 30 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5. Los datos de ESI/EM y Tiempos de Retención HPLC se resumen en la Tabla 4.

15 Tabla 4

|          | EJEMPLO | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | Tiempo de Retención (min) |
|----------|---------|-------------------------------|---------------------------|
| EJ03-318 | 20      | 399                           | 8,3                       |
| EJ03-319 | 21      | 428                           | 9,2                       |

EJEMPLO 22 C0056A08

4-[(3-Clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

25 A una disolución agitada de 3,4-dicloro-6-fenilpiridazina (Sircar, I, *J. Het. Chem.*, 1983, 20, 1473-76) (100 mg, 0,44 mmol) en etanol (1 mL), se añadió 3-cloroanilina (70 µL, 0,66 mmol) y la mezcla final se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en ácido acético (1 mL) y se sometió a reflujo durante 8 h. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua y se trató con 30 disolución de amoniaco al 10% a pH 8. Se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron y el disolvente se eliminó, finalmente, a presión

reducida.

A una disolución del producto bruto así obtenido en dimetilformamida (2 mL), se añadieron carbonato potásico (117 mg, 0,85 mmol) y bromuro de etilo (70  $\mu$ L, 0,94 mmol) y la mezcla final se agitó a la temperatura de reflujo durante 5

5 horas. Despues se vertió en salmuera y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y el disolvente se eliminó a presión reducida dando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (rendimiento global del 15%).

LRMS: m/Z 326 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

10 Tiempo de Retención: 10,7 min.

#### EJEMPLOS 23-24

C0064A05 2-Etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

C0064D05 2-Etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

15 Los compuestos de los títulos se sintetizaron a partir de 3,4-dicloro-6-fenilpiridazina (Sircar, I, J. Het. Chem, 1983, 20, 1473-76) y la anilina correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22. Los datos de ESI/EM y Tiempos de Retención HPLC se resumen en la Tabla 5.

20

Tabla 5

25

|          | EJEMPLO | ESI/MS m/e<br>( $M+H$ ) <sup>+</sup> | Tiempo de<br>Retención (min) |
|----------|---------|--------------------------------------|------------------------------|
| C0064A05 | 23      | 310                                  | 10,2                         |
| C0064D05 | 24      | 342                                  | 10,7                         |

#### EJEMPLO 25 LAS 37932

**2-Etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

30 Se obtuvo como un sólido (31%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 293 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (t, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

5 EJEMPLO 26 LAS 38018

**2-Etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (14%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

10 LRMS: m/Z 343 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,95 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

15 EJEMPLO 27 LAS 38019

**4-(Diquinolin-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (8%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

20 LRMS: m/Z 469 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,30 (t, 3H), 4,12 (c, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 9H), 7,71 (sa, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,92 (sa, 2H).

EJEMPLO 28 LAS 38057

**4-[Bis(3,4,5-trifluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (10%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 476 (M+1)<sup>+</sup>.

30  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,30 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (m, 2H).

**EJEMPLO 29 LAS 38072****4-[Bis(3,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (82%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento 5 del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 440 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,32 (t, 3H), 4,15 (c, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,75 (m, 2H).

10      **EJEMPLO 30 LAS 38073****4-[(3,4-Difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

15       $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35 (t, 3H), 4,21 (c, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,95 (s, 1H).

**EJEMPLO 31 LAS 38115****4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

20      Se obtuvo como un sólido (42%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 344 (M+1)<sup>+</sup>.

25       $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (t, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,64 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,96 (s, 1H).

**EJEMPLO 32 LAS 38143****4-[(2-Etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo**

30      Se obtuvo como un sólido (21%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 317 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 7,84 (m, 4H), 9,28 (s, 1H).

#### EJEMPLO 33 LAS 38214

5      **2-Etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

A una disolución del compuesto sintetizado en el Ejemplo 25 (100 mg, 0,342 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió, gota a gota, una disolución fría de ácido 3-cloroperroxibenzoico (69 mg, 0,342 mmol) en cloruro de metíleno (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas y se añadió a 10 una disolución de KHSO<sub>4</sub> en agua (15 mL, 25%). La fase orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato sódico anhídrico y se evaporó.

El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metíleno/metanol) dando 73 mg (0,237 mmol) del compuesto del título (70%).

15     LRMS: m/Z 309 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (t, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

#### EJEMPLO 34 LAS 38234

20     **2-Etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (15%) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 294 (M+1)<sup>+</sup>.

25      $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (t, 3H), 4,38 (c, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,99 (s, 1H).

#### EJEMPLO 35 LAS 38240

2-Etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

30     Se obtuvo como un sólido (53%) a partir del compuesto del título del Ejemplo 26 usando el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 33.

LRMS: m/Z 359 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,50 (t, 3H), 4,40 (c, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,60 (dd, 2H).

#### EJEMPLO 36 LAS 38260

5 **2-Etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (16%) a partir del compuesto del título de la Preparación 40 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 294 (M+1)<sup>+</sup>.

10  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (t, 3H), 4,26 (c, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

#### EJEMPLO 37 LAS 38300

15 **2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (10%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 343 (M+1)<sup>+</sup>.

20  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,41 (t, 3H), 4,27 (c, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 3H), 8,24 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

#### EJEMPLO 38 LAS 38301

25 **2-Etil-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (27%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 346 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (t, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 5H), 7,85 (d, 2H), 9,05 (s, 1H).

30

#### EJEMPLO 39 LAS 38343

**2-Etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (17%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 310 (M+1)<sup>+</sup>.

5 δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,36 (t, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 5H), 7,78 (m, 2H), 8,87 (s, 1H).

#### EJEMPLO 40 C0073D03

##### **2-Etil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

10 Se obtuvo como un sólido (0,8%) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 344 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 6,9 min.

15

#### EJEMPLO 41 C0073D04

##### **2-Metil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (1,1%) a partir del compuesto del título de la Preparación 38 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento 20 del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 330 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 6,1 min.

#### EJEMPLO 42 C0073D06

##### **2-Etil-6-piridin-4-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

25 Se obtuvo como un sólido (0,6%) a partir del compuesto del título de la Preparación 40 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 344 (M+1)<sup>+</sup>.

30 Tiempo de Retención: 6,2 min.

#### EJEMPLO 43 C0073D08

**2-Etil-4-[(4-(hidroximati)fenil]amino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (0,6%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

5 LRMS: m/Z 322 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,0 min.

**EJEMPLO 44 C0073D09****4-[(2-Metil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-****il)amino]benzonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (0,3%) a partir del compuesto del título de la Preparación 38 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 304 (M+1)<sup>+</sup>.

15 Tiempo de Retención: 7,2 min.

**EJEMPLO 45 LAS 38420****4-[(2-Etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-****il)amino]benzonitrilo**

20 Se obtuvo como un sólido (8%) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 318 (M+1)<sup>+</sup>.

δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (t, 3H), 4,25 (c, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,80  
25 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

**EJEMPLO 46 LAS 38537****4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo**

30 Se obtuvo como un sólido (49%) a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 350 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 9,20 (s, 1H).

5           **EJEMPLO 47 LAS 38544**

**4-[(2-Etil-6-(1-oxidopiridin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (66%) a partir del compuesto del título del Ejemplo 45 usando el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 33.

10          LRMS: m/Z 334 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,81 (d, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

**EJEMPLO 48 LAS 38549**

**2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (2.4%) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 344 (M+1)<sup>+</sup>.

20           $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,42 (t, 3H), 4,29 (c, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,75-7,89 (m, 3H), 7,99 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

**EJEMPLO 49 LAS 38566**

**2-Etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (20%) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 308 (M+1)<sup>+</sup>.

30           $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (t, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,24 (c, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

**EJEMPLO 50 LAS 38584****2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (14%) a partir del compuesto del título de la

- 5 Preparación 40 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 344 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,42 (t, 3H), 4,30 (c, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,75-7,88 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

10

**EJEMPLO 51 LAS 38586****Ácido 4-[(2-Etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico**

- A una disolución del compuesto del título del Ejemplo 46 (150 mg, 0,429 mmol) en metanol (12 mL) y tetrahidrofurano (8 mL) se añadió una disolución de 15 LiOH/H<sub>2</sub>O (72 mg, 1,72 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Se añadió una cantidad adicional de LiOH/H<sub>2</sub>O (36 mg, 0,86 mmol) y se mantuvo la agitación durante 24 horas más. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en agua. La disolución se acidificó con HCl 2N y se extrajo con cloruro de metíleno. La fase orgánica se lavó con agua, 20 salmuera, se secó en sulfato sódico anhidro y se evaporó.

El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metíleno/ácido acético) dando 100 mg (0,298 mmol) del compuesto del título (69%).

LRMS: m/Z 336 (M+1)<sup>+</sup>.

- 25  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 9,13 (s, 1H), 12,70 (sa, 1H).

**EJEMPLO 52 LAS 38590****2-Etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

- 30 Se obtuvo como un sólido (11%) a partir del compuesto del título de la Preparación 40 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 308 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,25 (c, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,40 (sa, 1H), 7,71 (sa, 2H), 8,30-8,76 (m, 4H), 8,78 (s, 1H).

5 EJEMPLO 53 LAS 38595

**4-[(2-Etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-**

**il)amino]benzonitrilo**

Se obtuvo como un sólido (11%) a partir del compuesto del título de la Preparación 40 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento 10 del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 318 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (t, 3H), 4,26 (c, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 4H), 8,67 (d, 2H), 9,37 (s, 1H).

15 EJEMPLO 54 LAS 38605

**4-[(2-Etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-**

**il)(metil)amino]benzonitrilo**

A una disolución del compuesto del título del Ejemplo 32 (150 mg, 0,474 mmol) en N,N-dimetilformamide (8 mL) se añadió yodometane (131 mg, 1,422 mmol) y carbonato potásico (131 mg, 0,948 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (40 mL) y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto bruto obtenido se purificó por chromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) dando 100 mg (0,303 mmol) del compuesto del título (64%).

25 LRMS: m/Z 331 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,31 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

30 EJEMPLO 55 LAS 38628

**N-(4-Cianofenil)-N-(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-**

**il)acetamida**

El compuesto del título del Ejemplo 32 (100 mg, 0,316 mmol) se añadió anhídrido acético (2 mL) y se sometió a reflujo durante 22 horas. Se añadió hielo y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 4%, agua y salmuera, se secó en sulfato sódico anhidro y se evaporó.

- 5 El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) dando 80 mg (0,223 mmol) del compuesto del título (71%).

LRMS: m/Z 359 (M+1)<sup>+</sup>.

- δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,35 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,58 (d, 10 2H), 7,86 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

#### EJEMPLO 56 LAS 38636

##### **6-(3-Clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

- Se obtuvo como un sólido (33%) a partir del compuesto del título de la  
15 Preparación 43 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

LRMS: m/Z 327 (M+1)<sup>+</sup>.

- δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,37 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

20

#### EJEMPLO 57 LAS 38656

##### **2-Etil-4-[metil(quinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

- Se obtuvo como un sólido (32%) a partir del compuesto del título del Ejemplo 26 usando el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 54.

25

LRMS: m/Z 357 (M+1)<sup>+</sup>.

- δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,15 (t, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,95 (c, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42-7,65 (m, 5H), 7,90 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 8,91 (s, 1H).

#### EJEMPLO 58 LAS 38665

- 30 **6-(3-Clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

- Se obtuvo como un sólido (26%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 43 y el bromuro correspondiente siguiendo el procedimiento del

**Ejemplo 13.**

LRMS: m/Z 377 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,41 (t, 3H), 4,28 (c, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,70-7,88 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,30 (s, 5 1H).

**EJEMPLO 59 LAS 38675**

**N-(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N-quinolin-5-il acetamida**

10 Se obtuvo como un sólido (45%) a partir del compuesto del título del Ejemplo 26 usando el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 55.

LRMS: m/Z 385 (M+1)<sup>+</sup>.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,34 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 4,23 (c, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,80-7,90 (m, 4H), 8,07 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,96 (m, 1H).

15

**EJEMPLO 60 LAS 38681**

**2-Etil-4-(4-hidroximatiil-fenilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Se obtuvo como un sólido (3%) a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y el ácido borónico correspondiente siguiendo el procedimiento 20 del Ejemplo 5.

LRMS: m/Z 323 (M+1)<sup>+</sup>:

Tiempo de Retención: 11 min.

**EJEMPLO 61 LAS38587**

25 **2-Etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona**

Se calentó una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 52 (115 mg, 0,47 mmol), 4-bromoisoquinolina (117 mg, 0,56 mmol), yoduro de cobre (I) anhidro (8,9 mg, 0,047 mmol), N,N'-dimetiletilenodiamina (8,3 mg, 0,094 mmol) y carbonato potásico (130 mg, 0,94 mmol) en dioxano anhidro (2 mL), en 30 un dispositivo de microondas Emrys™ Optimizer a 160°C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita®, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en

columna (cartucho Biotage® C-18 en fase inversa (agua (acetato de amonio 0,1M)/acetonitrilo 95:5 a 5:95) dando el compuesto del título como un sólido (rendimiento del 19%).

δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1,4 (t, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,28 (c, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,90 (d, 5 2H), 7,54 (d, 2H), 7,70-7,90 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

LRMS (m/z): 373 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,1 min.

10 EJEMPLO 62 LAS38587

**2-Etil-6-(4-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona**

Se calentó una mezcla del compuesto del título de la Preparación 52 (115 mg, 0,47 mmol), ácido 5-quinolilborónico (162 mg, 0,94 mmol), acetato cúprico anhidro (128 mg, 0,70 mmol), trietilamina (0,13 mL, 0,94 mmol) y un tamiz molecular activado de 4 Å (368 mg) en diclorometano seco (2 mL), en un dispositivo de microondas Emrys™ Optimizer a 120°C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita®, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho Biotage® C-18 en fase inversa (agua (acetato de amonio 0,1M)/acetonitrilo 95:5 a 5:95) dando el compuesto del título como un sólido (rendimiento del 4%).

LRMS (m/z): 373 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,08 min.

25 EJEMPLO 63 LAS38194

**4-Anilino-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona**

A una suspensión del compuesto del título de la Preparación 56 (70 mg, 0,27 mmol) y carbonato potásico anhidro (112 mg, 0,81 mmol) en dimetilformamida seca (2,5 mL) se añadió bromuro de etilo (88 mg, 0,81 mmol) y 30 la mezcla resultante se agitó a la temperatura de refluo durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo así obtenido se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró dando un residuo que

se purificó por cromatografía en columna (cartucho Biotage® CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 95:5) dando el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 41%).

$\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 1,45 (t, 3H), 4,31 (c, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,36-7,47 (m, 6H), 7,76 (d, 2H).

5 LRMS (m/z): 292 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,54 min.

#### EJEMPLO 64 LAS38646

##### 2-Etil-6-(4-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona

10 Se obtuvo como un sólido (8%) a partir del compuesto del título de la  
Preparación 61 y ácido 5-quinolilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo  
5. El producto final se purificó por cromatografía en columna (cartucho Biotage®  
C-18 en fase inversa (agua (acetato de amonio 0,1M)/acetonitrilo 95:5 a 5:95).

15  $\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,26 (c, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,16 (d,  
2H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,31 (d,  
1H), 8,95 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

LRMS (m/z): 357 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 10,67 min.

#### EJEMPLO 65 LAS38654

##### 2-Etil-6-(4-metilfenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)- ona

Obtenido como un sólido amarillo (13%) a partir del compuesto del título  
del Ejemplo 64 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el Ejemplo 33.  
25 El producto final se purificó por cromatografía en columna (cartucho Biotage® C-  
18 en fase inversa (agua (acetato de amonio 0,1M)/acetonitrilo 95:5 a 5:95).

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,40 (t, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,26 (c, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,17 (d,  
2H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,75-7,90 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,12  
(s, 1H).

30 LRMS (m/z): 373 (M+1)<sup>+</sup>.

Tiempo de Retención: 9,85 min.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas según la presente invención.

**EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN:**

5

**EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1**

**Preparación de comprimidos**

**Formulación:**

|    |                           |          |
|----|---------------------------|----------|
|    | Compuesto de la invención | 5,0 mg   |
| 10 | Lactosa                   | 113,6 mg |
|    | Celulosa microcristalina  | 28,4 mg  |
|    | Anhidrido silícico ligero | 1,5 mg   |
|    | Esteárate magnésico       | 1,5 mg   |

15            Usando un mezclador, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión usando un rodillo compactador dando un material comprimido de tipo copo. El material comprimido de tipo copo se pulverizó usando un molino de martillos y el material pulverizado se tamizó a  
 20          través de una criba de malla 20. Se añadió una parte de 4,5 g de anhídrido salicílico ligero y se añadieron 4,5 g de esteárate magnésico al material cribado y se mezclaron. El producto mezclado se introdujo en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con un sistema de troquel/punzonado de 7,5 mm de diámetro, obteniéndose, de esta manera 3.000 comprimidos de 150 mg de peso  
 25          cada uno.

**EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2**

**Preparación de comprimidos recubiertos**

30            Formulación:

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| Compuesto de la presente invención | 5,0 mg  |
| Lactosa                            | 95,2 mg |

|   |                                 |         |
|---|---------------------------------|---------|
|   | <b>Almidón de maíz</b>          | 40,8 mg |
|   | <b>Polivinilpirrolidona K25</b> | 7,5 mg  |
|   | <b>Esterato magnésico</b>       | 1,5 mg  |
|   | <b>Hidroxipropilcelulosa</b>    | 2,3 mg  |
| 5 | <b>Polietilenglicol 6000</b>    | 0,4 mg  |
|   | <b>Dióxido de titanio</b>       | 1,1 mg  |
|   | <b>Talco purificado</b>         | 0,7 mg  |

Usando un granulador de lecho fluidizado, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una disolución aglutinante. Usando un granulador de lecho fluidizado, la disolución de aglutinante se pulverizó sobre la mezcla anterior dando granulados. Se añadió una parte de 4,5 g de estearato magnésico a los granulados obtenidos y se mezclaron. La mezcla obtenida se introdujo en una máquina de fabricación de comprimidos equipada con un sistema bicónvexo de troquel/punzonado de 6,5 mm de diámetro, obteniéndose, de esta manera 3.000 comprimidos de 150 mg de peso cada uno.

Por separado, se preparó una disolución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetylcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un aparato High Coated, se recubrieron los 3.000 comprimidos preparados anteriormente con la disolución de recubrimiento, dando comprimidos recubiertos por una película, cada uno de 154,5 mg de peso.

### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

#### Preparación de cápsulas

Formulación:

|    |   |        |
|----|---|--------|
| 30 | <b>Compuesto de la presente invención</b> | 5,0 mg |
|    | <b>Monohidrato de lactosa</b>             | 200 mg |
|    | <b>Dióxido de silicio coloidal</b>        | 2 mg   |

|                    |       |
|--------------------|-------|
| Almidón de maíz    | 20 mg |
| Esterato magnésico | 4 mg  |

Se mezclaron 25 g del compuesto activo, 1 Kg de monohidrato de lactosa, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato magnésico. La mezcla se tamizó a través de un tamiz de malla 60, y con ella se llenaron 5.000 cápsulas de gelatina.

#### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4

##### 10 Preparación de una crema

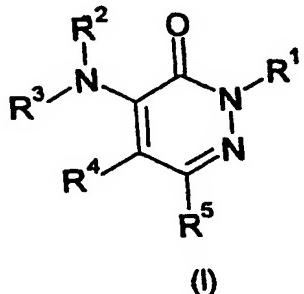
Formulación:

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Compuesto de la presente invención | 1 %    |
| Alcohol cetílico                   | 3 %    |
| Alcohol estearílico                | 4 %    |
| 15 Monoestearato de glicerilo      | 4 %    |
| Monoestearato de sorbitano         | 0,8 %  |
| Monoestearato de sorbitano POE     | 0,8 %  |
| Vaselina líquida                   | 5 %    |
| Metilparaben                       | 0,18 % |
| 20 Propilparaben                   | 0,02 % |
| Glicerina                          | 15 %   |
| Agua purificada csp.               | 100 %  |

Se preparó una crema en emulsión de aceite en agua con los 25 ingredientes enumerados anteriormente, usando procedimientos convencionales.

REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula (I)



10

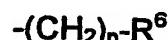
en la que

 $\text{R}^1$  representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado entre acilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoiilo o dialquilcarbamoiilo;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo;
- un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, aloxicarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, aloxicarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, nitro, ciano, alquilenodioxi.

mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- un grupo de fórmula



5

en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa:

- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
- un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoiilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

10

15

20

25

30

R<sup>2</sup> representa:

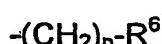
- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado entre acilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoiilo o dialquilcarbamoiilo;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo;
- un grupo aril o heteroaril que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, aloxicarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, aci-

lamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamooilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

• un grupo heterocílico, saturado o insaturado, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamooilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

• un grupo de fórmula:

10



en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa:

• un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;

15

• un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

20

• o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometil;

25

R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

30

• átomos de halógeno;

• grupos alquilo y alquieno, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos fenilo,

hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo;

- grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ciano, ariloxi, 5 alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoiilo, ureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

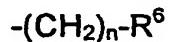
10

$R^4$  representa:

15

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo hidroxi, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o ciano;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, alcoxiimino, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamoiilo;
- o un grupo de fórmula

20



en la que n es un entero de 0 a 4 y  $\text{R}^6$  representa:

25

- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
- un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoiilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroá-

30

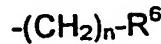
5

tomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 10 • átomos de halógeno;
- grupos alquilo y alquenilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo; y
- 15 • grupos fenilo, hidroxi, alquilenodioxi, alcoxi, cicloalquilogoxi, alquiltio, alquil-sulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

en la que R<sup>7</sup> representa un alquilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxi-carbonilo, aloxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamooilo o un grupo de fórmula



en la que n y R<sup>6</sup> son tal y como se han definido anteriormente; y

30

las sales o N-óxidos de los mismos

con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es H, y ambos R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son fenilo, entonces R<sup>4</sup> no es un grupo 1-hidroxietilo.

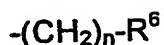
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcoxcarbonilo.
- 10 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por:
- átomos de hidrógeno,
  - un grupo acilo
  - un grupo alquilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, alquiltio,
  - un grupo arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxi, alcoxcarbonilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, ariltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, acilamino, carbamoilo o mono- o di-alquilcarbamoiilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>3</sup> representa a grupo monocíclico o policíclico, arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:
- átomos de halógeno;
  - grupos alquilo y alquieno, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo o mono- o di-

alquilcarbamolio;

- grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitró, ciano, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoilo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamolio, ureido, N'-alquilureido, N,N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

5 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>4</sup> representa:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo ciano;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo y mono- o di-alquilcarbamolio;
- o un grupo de fórmula



en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitró, ciano o trifluorometilo;

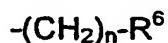
25 30 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo o arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más susti-

**tuyentes seleccionados entre:**

- átomos de halógeno;
  - grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquistio, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo; y
  - grupos hidroxi, alquilenodioxi, alcoxi, cicloalquilogi, alquistio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamoílo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo, ureido, N'-alquilureido, N',N'-dialquilureido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

en la que R<sup>7</sup> representa un alquilo que está sustituido opcionalmente por

15 uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupo hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo o un grupo de fórmula



20

en la que  $n$  es un entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa:

- 25 • un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;  
• un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoílo, mono- o di-alquilcarbamooílo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

30 • o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes 5 seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, alquiltio, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por:

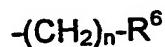
- átomos de hidrógeno,
- un grupo acilo
- un grupo alquilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes 10 seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi y alquiltio
- un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno.

15 8. Un compuesto según la reivindicación 7 en el que R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes 20 seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi
- grupos ciano, hidroxicarbonilo;

9. Un compuesto según las reivindicaciones 7 ó 8 en el que R<sup>4</sup> 25 presenta:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo ciano;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido opcionalmente 30 por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxi;
- o un grupo de fórmula



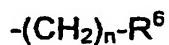
en la que n es 0 y R<sup>6</sup> representa un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes

5 seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo y fenilo.

10. Un compuesto según las reivindicaciones 7 a 9 en el que R<sup>5</sup> representa un grupo -COOR<sup>7</sup> o un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:
- 10 entre:
- átomos de halógeno;
  - grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxi; y
  - grupos alcoxi; alcoxcarbonilo y hidroxcarbonilo

en la que R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxi o un grupo de fórmula

20



- en la que n es un entero de 0 a 4 y R<sup>6</sup> representa:
- un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo;
  - un grupo arilo, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, alquilenodioxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxcarbonilo, alcoxcarbonilo, carbamoilo, mono- o di-alquilcarbamoiilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
  - o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo es-

tá sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo, fenilo, hidroxi, alcoxi, alquinodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

5        11.        Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R<sup>5</sup> representa a un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- átomos de halógeno;
- grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo y alcoxi; y
- grupos alcoxi

10      12.        Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre grupos acilo, alquilo, arilo o heteroarilo que están sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo arilo o heteroarilo, monocíclico o policíclico, que está sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, y

15      grupos ciano, hidroxicarbonilo y grupos alquilo, que están sustituidos opcionalmente por uno o más grupos hidroxi, R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo o alquenilo que están sustituidos opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre grupos hidroxilo y grupos alcoxi o un grupo de fórmula (-R<sup>6</sup>) en la que R<sup>6</sup> representa un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; dicho anillo está sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre grupos alquilo y fenilo y R<sup>5</sup> representa un grupo monocíclico arilo o heteroarilo, que está sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado entre átomos de halógeno, grupos alquilo y alcoxi;

20      30      13.        Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es uno de:

- 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-metoxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-vinilpiridazin-3(2H)-ona
- 5 4-anilino-2,5-dietil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  
 O-metiloxima de 5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehido  
 5-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 1-etil-5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo
- 10 10 1-etil-6-oxo-3-fenil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 5-[(4-cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo
- 15 15 1-etil-3-(4-fluorofenil)-5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 5-[(4-cianofenil)amino]-1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo
- 20 20 1-etil-3-(4-fluorofenil)-6-oxo-5-(piridin-3-ilamino)-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 1-etil-3-(3-fluorofenil)-5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo
- 25 25 5-[(4-cianofenil)amino]-1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 1-etil-3-(3-fluorofenil)-6-oxo-5-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1,6-dihidropiridazina-4-carbonitrilo  
 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
- 30 30 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)piridazin-3(2H)-ona

|    |  |       |
|----|--|-------|
|    | 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                  |       |
|    | 4-[(2-etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo |       |
| 5  | 2-etil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona     |       |
|    | 4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  |       |
|    | 2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  | ..... |
| 10 | 2-etil-6-fenil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  |       |
|    | 2-etil-6-fenil-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 4-(diquinolin-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   | ..... |
|    | 4-[bis(3,4,5-trifluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                   |       |
|    | 4-[bis(3,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                      |       |
| 15 | 4-[(3,4-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   |       |
|    | 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                     |       |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo                                  |       |
|    | 2-etil-4-[(1-oxidopiridin-3-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                       |       |
|    | 2-etil-6-piridin-3-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona   |       |
| 20 | 2-etil-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                      |       |
|    | 2-etil-6-piridin-4-il-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona   |       |
|    | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona  |       |
|    | 2-etil-6-fenil-4-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona                                      |       |
|    | 2-etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona   |       |
| 25 | 2-etil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  |       |
|    | 2-metil-6-piridin-3-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona                                       |       |
|    | 2-etil-6-piridin-4-il-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona  |       |
|    | 2-etil-4-[(4-hidroximetil)fenil]amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                      |       |
|    | 4-[(2-metil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo                          |       |
| 30 | 4-[(2-etil-3-oxo-6-piridin-3-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo                           |       |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de metilo                            |       |
|    | 4-[(2-etil-6-(1-oxidopiridin-3-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-                                       |       |

|    |  |     |
|----|--|-----|
|    | il]amino}benzonitrilo  |     |
|    | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona           |     |
|    | 2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona      |     |
|    | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona           |     |
| 5  | Ácido 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico      |     |
|    | 2-etil-4-[(4-metilpiridin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona      |     |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-piridin-4-il-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo |     |
|    | 4-[(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)(metil)amino]benzonitrilo | ... |
|    | N-(4-cianofenil)-N-(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)acetamida | ... |
| 10 | 6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(piridin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona             |     |
|    | 2-etil-4-[metil(quinolin-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona              |     |
|    | 6-(3-clorofenil)-2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona         |     |
|    | N-(2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N-quinolin-5-il-acetamida |     |
|    | 2-etil-4-(4-hidroximetil-fenilamino)-6-piridin-3-ilpiridazin-3(2H)-ona       |     |
| 15 | 2-etil-4-(isoquinolin-4-ilamino)-6-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona        |     |
|    | 2-etil-6-(4-metoxifenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona           |     |
|    | 4-anilino-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona                                  |     |
|    | 2-etil-6-(4-metilfenil)-4-(quinolin-5-ilamino)piridazin-3(2H)-ona            |     |
|    | 2-etil-6-(4-metilfenil)-4-[(1-oxidoquinolin-5-il)amino]piridazin-3(2H)-ona   |     |
| 20 | y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.                      |     |

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 mezclada con un diluyente o 25 vehículo aceptable farmacéuticamente.

15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento durante el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad patológica que puede mejorar por la inhibición de la fosfodiesterasa 4. 30

16. Uso según la reivindicación 15, en el que el medicamento se usa

durante el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

5           17. Un producto de combinación que comprende:

(i)       un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13;

y

(ii)      otro compuesto seleccionado entre (a) esteroides, (b) agentes inmunosupresores, (c) bloqueadores del receptor de células T y (d) fármacos antiinflamatorios

10         para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.